



UNIVERSIDADE  
**NOVA**  
DE LISBOA



**UNIVERSIDADE NOVA DE LISBOA/ ESTADUAL DO SUDOESTE DA BAHIA  
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM COOPERAÇÃO  
INSTITUTO DE HIGIENE E MEDICINA TROPICAL**

**PERFIL CLÍNICO-EPIDEMIOLÓGICO E NÍVEIS DE VITAMINA D  
EM PACIENTES COM EPIDERMÓLISE BOLHOSA  
ACOMPANHADOS NO AMBULATÓRIO DE DERMATOLOGIA DA  
UNIVERSIDADE ESTADUAL DO SUDOESTE DA BAHIA, ESTADO  
DA BAHIA, BRASIL.**

**ALOISIO ALAN COSTA FERNANDES**

**DISSERTAÇÃO PARA OBTENÇÃO DO GRAU DE MESTRE EM SAÚDE TROPICAL**

**Outubro, 2019**



UNIVERSIDADE  
**NOVA**  
DE LISBOA



**UNIVERSIDADE NOVA DE LISBOA/ ESTADUAL DO SUDOESTE DA BAHIA  
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM COOPERAÇÃO  
INSTITUTO DE HIGIENE E MEDICINA TROPICAL**

**TÍTULO: Perfil clínico-epidemiológico e níveis de vitamina D em pacientes com Epidermólise bolhosa acompanhados no ambulatório de Dermatologia da Universidade Estadual do Sudoeste da Bahia (UESB), estado da Bahia, Brasil.**

**AUTOR:** Aloisio Alan Costa Fernandes

**ORIENTADOR:** Prof. Doutor. Luís Varandas

**COORIENTADORA:** Profa. Dra. Maria Esther Ventin

Dissertação apresentada à Universidade Nova de Lisboa, como parte das exigências do Programa de Pós-Graduação em Cooperação com a Universidade Estadual do Sudoeste da Bahia, área de concentração em Saúde Tropical, para obtenção do título de Mestre.

**Apoio financeiro da Universidade Estadual do Sudoeste da Bahia**

## **AGRADECIMENTOS**

### **Sou grato**

À Deus, por minha vida e saúde, por sempre me guiar e iluminar meu caminho;

À minha família, em especial aos meus pais por todos os ensinamentos, pelo exemplo de conduta, integridade e ética;

À minha esposa Lara e meus filhos, pelo amor e companheirismo em todos os momentos;

À minha amiga Gisele pela colaboração e incentivo durante todo o mestrado;

À UESB e à UNL pelo financiamento e oportunidade de participação no Programa de Pós-Graduação, que me propiciou aprimoramento de conhecimentos;

À meu orientador professor DSc. Luís Varandas pela paciência, dedicação em me orientar, compreensão, gentileza, registro meus mais sinceros agradecimentos pelos ensinamentos que foram de grande importância para a realização deste trabalho,

À coorientadora professora Maria Esther Ventin pelo auxílio prestado no desenvolvimento do trabalho;

À Associação de familiares, amigos e portadores de Epidermólise bolhosa da Bahia (AFAPEB-BA) na pessoa da presidente Lindamar, que não mediu esforços para intermediar o contato com os pacientes com EB, sempre muito gentil e atenciosa;

Aos pais dos pacientes que aceitaram o convite para participar da pesquisa e não mediram esforços para colaborar conosco, sempre muito carinhosos e solícitos;

À Rebeca pela colaboração no desenvolvimento do trabalho,

Enfim, agradeço a todos que direta ou indiretamente me permitiu realizar este sonho!

## **LISTA DE ABREVIATURAS**

AFAPEB-BA - Associação de familiares, amigos e portadores de Epidermólise bolhosa da Bahia;

AMPAPPEB - Associação Mineira dos Parentes, Amigos e Portadores de Epidermólise Bolhosa;

EB – Epidermólise bolhosa;

EBH – Epidermólise bolhosa hereditária;

EBD – Epidermólise bolhosa distrófica;

EBJ – Epidermólise bolhosa junctional;

EBS – Epidermólise bolhosa simples.

## RESUMO

FERNANDES, A. A. C. **Perfil clínico-epidemiológico e níveis de vitamina D em pacientes com Epidermólise bolhosa acompanhados no ambulatório de Dermatologia da Universidade Estadual do Sudoeste da Bahia (UESB), estado da Bahia, Brasil.** Vitória da Conquista/Lisboa: UESB/UNL.

A epidermólise é uma doença rara sistêmica, que se caracteriza-se pela formação de bolhas cutâneas em resposta a nenhum ou mínimo traumatismo local. Em decorrência de tais lesões, esses pacientes devem evitar a exposição solar, fato preocupante visto que esta é a principal fonte de produção da vitamina D. Desta maneira, com o presente trabalho objetivou-se identificar o perfil clínico-epidemiológico e os níveis de vitamina D dos pacientes com Epidermólise Bolhosa Hereditária (EBH) acompanhados no serviço de Dermatologia da Universidade Estadual do Sudoeste da Bahia, Estado da Bahia, Brasil. Um grupo de vinte pacientes com essa doença foi selecionado para a realização do estudo. A coleta de dados foi feita por meio da aplicação de questionários e da realização de exames bioquímicos nos pacientes com EBH para a dosagem da concentração sérica de 25(OH)D3. O programa Microsoft Excel 2016 foi utilizado para a tabulação dos dados e geração dos gráficos e tabelas. Foi utilizado o *software* Sisvar versão 5.6 para a realização da análise de variância (ANOVA) e as médias foram comparadas pelo teste Scott-Knott a 5% de probabilidade. No grupo avaliado houve predominância da EBD (65%) seguida da EB simples (EBS) (35%), como também do gênero feminino, etnia branca, pacientes com idade máxima e mínima de 2 e 20 anos, respectivamente. Para a maioria dos pais dos pacientes não foi verificado parentesco, no entanto, houve relato de casos da doença na família em 65% dos casos. A maioria dos pacientes apresentou níveis de vitamina D abaixo dos valores recomendados, sendo que pacientes que faziam uso de vitamina D apresentaram diferença nos valores séricos da referida vitamina quando comparados aos que não a utilizavam, evidenciando a necessidade da mesma. Pacientes com EBH integram um grupo de risco para Hipovitaminose D. Nesse sentido, a suplementação oral contínua com vitamina D torna-se essencial para esses pacientes.

**Palavras-chave:** bolhas, pele, epidermólise bolhosa hereditária, vitamina D.

## **ABSTRACT**

**FERNANDES, A. A. C. Clinical-epidemiological profile and vitamin D levels in patients with epidermolysis bullosa accompanied at the Dermatology Outpatient Clinic of the State University of Southwest Bahia (UESB), Bahia State, Brazil. Vitória da Conquista/Lisboa: UESB/UNL.**

Epidermolysis is a rare systemic disease characterized by the formation of skin blisters in response to none or minimal local trauma. As a result of such injuries, these patients should avoid sun exposure, a fact of concern as this is the main source of vitamin D production. Thus, this study aimed to identify the clinical-epidemiological profile and vitamin D levels of patients with Hereditary Bullous Epidermolysis (EBH) accompanied at the Dermatology Service of the Southwest Bahia State University, Bahia State, Brazil. A group of twenty patients with this disease was selected for the study. The data collection was performed by applying questionnaires and performing biochemical tests on patients with EBH to measure the serum concentration of 25 (OH) D3. The software Microsoft Excel 2016 was used for data tabulation and generation of graphs and tables. The software Sisvar version 5.6 was used to perform the analysis of variance (ANOVA) and the means were compared by the Scott-Knott test at 5% probability. In the evaluated group there was a predominance of EBD (65%) followed by simple EB (EBS) (35%), as well as female, white ethnicity, patients with a maximum and minimum age of 2 and 20 years, respectively. For most of the patient parents, no kinship was verified, however, there were reports of cases of the disease in the family in 65% of cases. Most patients had vitamin D levels below the recommended values, and patients who used vitamin D showed a difference in serum values of vitamin D when compared to those who did not use it, evidencing its need. Patients with EBH are part of a risk group for Hypovitaminosis D. In this sense, continuous oral supplementation with vitamin D becomes essential for these patients.

**Keywords:** blisters, skin, hereditary epidermolysis bullosa, vitamin D.

## ÍNDICE

<b>1. INTRODUÇÃO.....</b>	<b>6</b>
<b>2. REVISÃO DE LITERATURA .....</b>	<b>8</b>
2.1. Epidermólise bolhosa hereditária (EBH) .....	8
2.1.2. Epidemiologia.....	18
2.1.6. Tratamento da Epidermólise Bolhosa.....	22
2.1.4. Prognóstico .....	24
2.2. A Vitamina D.....	26
2.2.1. Definição de deficiência e insuficiência em vitamina D.....	26
2.2.2. Causas de deficiência .....	28
2.2.3. Importância e mecanismos de ação .....	31
2.2.4. Tratamento e Prevenção.....	32
2.2.5. Epidermólise bolhosa e déficit de vitamina D.....	33
<b>3.OBJETIVOS.....</b>	<b>35</b>
3.1 Objetivo geral .....	35
3.2 Objetivos específicos .....	35
<b>4. MATERIAL E MÉTODOS .....</b>	<b>36</b>
4.1. Tipo e local de estudo.....	36
4.2 Critérios de inclusão e exclusão .....	36
4.3 Avaliação dos pacientes e recolha de dados.....	36
4.4 Análise dos dados .....	37
4.5 Aspectos éticos.....	37
<b>4. RESULTADOS E DISCUSSÃO.....</b>	<b>38</b>
<b>5. CONCLUSÃO.....</b>	<b>57</b>
<b>6. REFERÊNCIAS.....</b>	<b>58</b>

## 1. INTRODUÇÃO

A Epidermólise bolhosa hereditária (EBH) é uma genodermatose que apresenta graves manifestações cutâneas e sistêmicas devido a mutações em várias proteínas estruturais da pele. Ela se caracteriza pela formação, espontânea ou após a ocorrência de pequenos traumas, de vesículas na pele e nas membranas mucosas (COUTO et al., 2018). Após o 3º Consenso Internacional de Diagnóstico e Classificação da Epidermólise Bolhosa, ficou estabelecido que esta doença se classifica, dependendo do tipo de mutação envolvida e do nível de bolhas, em quatro grupos principais, são eles: epidermólise bolhosa simples (EBS), epidermólise bolhosa juncional (EBJ), epidermólise bolhosa distrófica (EBD) e a síndrome de kindler (SK) (INTONG E MURREL, 2012).

Segundo o Registro Nacional de Epidermólise Bolhosa, nos Estados Unidos a incidência da doença é de 50 casos de EB para cada 1.000.000 de nascidos vivos, sendo 92% deles com a forma EBS, 5% EBD, 1% EBJ e 2% não classificados (LECLERC et al., 2011).

No Brasil, os dados sobre pacientes com EBH são escassos. Há estimativas que dos 2.000 casos existentes, apenas 1.000 são de conhecimento do governo (Alves *et al.*, 2019). Na Bahia, até o ano de 2018 foram registrados 49 casos de pacientes diagnosticados em cidades do sul e sudoeste baiano (AFAPEB-BA, 2018). Em decorrência da alta incidência da doença nesta região, foi criado na Universidade Estadual do Sudoeste da Bahia, município de Vitória da Conquista-BA, o Núcleo de Estudos e Atendimento Multidisciplinar aos Portadores de Epidermólise Bolhosa Congênita do Sudoeste da Bahia, que conta com uma equipe multidisciplinar que auxilia no tratamento e fornece informações aos pacientes e familiares.

O paciente com EBH tem uma vida muito restritiva, sente dores cotidianas e precisa ser acompanhado por uma equipe multidisciplinar. Dependendo do tipo de EBH, o paciente apresentará um quadro com maior ou menor gravidade. Assim, além das bolhas na pele, esta doença pode levar a infecções recorrentes, anquiloglossia, microstomia, obstipação severa, disfagia, perda de visão, desfiguração, atraso do crescimento, osteoporose, cardiomiopatia dilatada, complicações psicomotoras, pseudosindactilia das mãos e pés, dentre outras complicações (PFENDER E LUCKY, 2007).



Em decorrência das lesões cutâneas, os pacientes portadores de EB, não podem se expor aos raios solares. Isto pode ser um fator limitante à produção de vitamina D, visto que apenas cerca de 20% desta vitamina necessária ao organismo provém da dieta, sendo a principal fonte representada pela formação endógena nos tecidos cutâneos após a exposição à radiação ultravioleta B (ARNSON *et al.* 2007; LEVENTIS e PATEL 2008).

Têm sido realizados estudos relacionando a deficiência de vitamina D com várias doenças autoimunes tais como: lúpus, artrite reumatoide, *diabetes mellitus* (DMID), esclerose múltipla, doença inflamatória intestinal (MARQUES *et al.* 2010). No entanto, não há na literatura estudos que relacionem os níveis de vitamina D com a epidermólise bolhosa hereditária.

Os pacientes com EBH possuem reduzida qualidade e expectativa de vida, em decorrência das graves manifestações sistêmicas que ocorrem nos subtipos mais severos. Por se tratar de uma doença rara e complexa, ainda há poucos estudos sobre esta, portanto, são insuficientes as informações sobre a EB, bem como inexiste legislação específica, o que resulta em cuidados de saúde inadequados e na exclusão social, econômica, profissional e cultural (COUTO, 2018).

Deste modo, estudos envolvendo o perfil clínico-epidemiológico de pacientes com EBH, bem como sobre seus níveis de vitamina D, são escassos e necessários. Assim, com o presente trabalho objetivou-se identificar o perfil clínico-epidemiológico e os níveis de vitamina D dos pacientes com EBH acompanhados no serviço de Dermatologia da Universidade Estadual do Sudoeste da Bahia, Estado da Bahia, Brasil.

## 2. REVISÃO DE LITERATURA

### 2.1. Epidermólise bolhosa hereditária (EBH)

A epidermólise bolhosa hereditária (EBH) é uma genodermatose, portanto de caráter não contagioso, que apresenta mutações em várias proteínas estruturais da pele. Nesta patologia as fibras proteicas de colágeno que ligam as camadas da pele se separam facilmente, havendo acúmulo de soro ou fluido rico em proteínas no espaço que se forma entre elas, resultando na formação de bolhas cutâneas (PINTO *et al.*, 2012). Flictenas podem ser originadas a partir dos traumas cutâneos, cuja gravidade dependerá da mutação envolvida na doença.

A EBH se caracteriza pela fragilidade da pele e das mucosas e atingem inclusive os tecidos que recobrem os órgãos internos. Deste modo, as crianças com essa doença são conhecidas como “Crianças Borboleta”, em decorrência da semelhança da fragilidade de sua pele com as frágeis asas de uma borboleta (DEBRA BRASIL, 2019) (Figura 1).



**Figura 1.** Lesões cutâneas em paciente com EBH. Fonte: <https://www.opas.org.br/o-que-e-epidermolise-bolhosa-tratamento-sintomas-cura-tipos-e-mais/>

### 2.1.1. Classificação

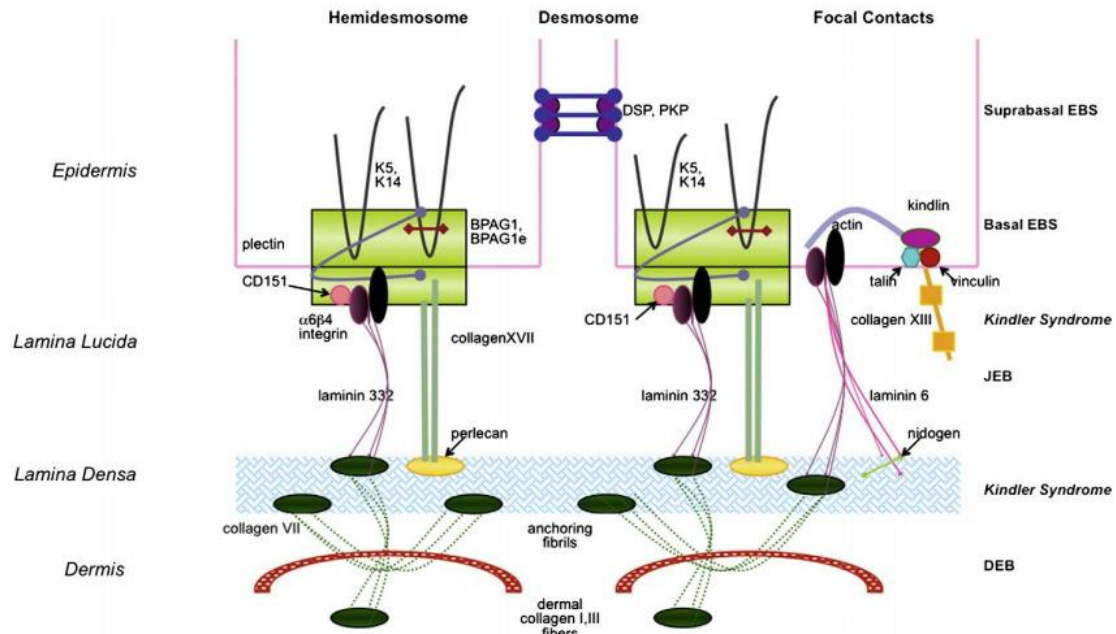
Após o Terceiro Consenso Internacional de Diagnóstico e Classificação da Epidermólise Bolhosa, ficou estabelecido que esta doença se classifica em quatro grupos principais, são eles: epidermólise bolhosa simples (EBS), epidermólise bolhosa junctional (EBJ), epidermólise bolhosa distrófica (EBD), que pode ser recessiva (EBDR) e dominante (EBDD), e a síndrome de kindler (SK). De acordo com o modo hereditário de transmissão da doença a EB se classifica em autossômico dominante ou autossômico recessivo, sendo a primeira forma geralmente a mais grave e a de maior prevalência no serviço de Dermatologia da UESB, portanto na população alvo deste estudo (FINE *et al.* 2008; FINE 2010).

Muitos subtipos da EB estão associados a complicações como problemas cardíacos e gastrintestinais, anemia crônica, osteoporose, bem como lesões esofágicas que resultam em falta de apetite, náuseas e vômitos crônicos (CUESTA *et al.*, 2013; DENYER *et al.*, 2010).

A caracterização gênica de todas as proteínas estruturais contidas na epiderme e na membrana basal que resultam nos tipos e subtipos de EB tem sido estudada atualmente para auxiliar no entendimento da epidemia (Figura 2).

Na epidermólise bolhosa simples (EBS) os defeitos genéticos das citoqueratinas basais (K5 e K14) ocasionam modificação do citoesqueleto na camada basal da epiderme e resultam em alteração histológica, sendo que a alteração da plectina, componente da placa interna do hemidesmossoma, também leva à clivagem intraepidérmica. Enquanto na epidermólise bolhosa junctional (EBJ) os genes envolvidos (LAMA3, LAMB3, LAMC2, ITGA6, ITGB4 e COL7A1) levam ao descolamento dos queratinócitos basais da lâmina densa, ou seja, a clivagem ocorre na lâmina lúcida. Já na epidermólise bolhosa distrófica (EBD), ocorre a mutação do gen COL7A1, alterando o colágeno VII, sendo a clivagem abaixo da lâmina densa (ALMEIDA JR, 2002) (Figura 2).

Na tabela 1 encontra-se o resumo sobre os resultados das análises mutacionais e de epidermólise bolhosa herdada, por tipo e subtipo de EB.



**Figura 2.** Esquema ilustrando a ultraestrutura da zona de membrana basal e proteínas (K5: keratin 5, K14: Keratin 14, DSP: desmoplakin e PKP: plakophilin) envolvidas na Epidermólise Bolhosa (EB) e seus subtipos.

Adaptado de Fonte: [http://www.netzwerk-eb.de/e14/e193/e249/index\\_eng.html](http://www.netzwerk-eb.de/e14/e193/e249/index_eng.html)

**Tabela 1.** Análises mutacionais e Epidermólise bolhosa herdada: Resumo dos resultados por tipo e subtipo de EB.

EB type	EB subtype	Target gene (protein)	Types of mutations known*
EBS	Suprabasal	<i>PKP1</i> (plakophilin-1) <i>DSP</i> (desmoplakin)	Spl, Del, NS NS, Del
	Basal	<i>KRT5</i> (keratin-5) <i>KRT14</i> (keratin-14) <i>PLEC1</i> (plectin) <i>ITGA6, ITGB4</i> ( $\alpha6\beta4$ integrin)	MS, NS, Del, Spl MS, NS, Del, Ins, Spl, in-frame del/ins MS, NS, Del, Ins, in-frame del/ins MS, NS, Del, Ins, Spl
JEB	Herlitz	<i>LAMA3, LAMB3, LAMC2</i> (laminin-332)	NS, Del, Ins, Spl
	Other	<i>LAMA3, LAMB3, LAMC2</i> (laminin-332) <i>COL17A1</i> (type XVII collagen) <i>ITGA6, ITGB4</i> ( $\alpha6\beta4$ integrin)	MS, NS, Del, Ins, Spl MS, NS, Del, Ins, Spl MS, NS, Del, Ins, Spl
DEB	Dominant	<i>COL7A1</i> (type VII collagen)	MS, Spl
	Recessive	<i>COL7A1</i> (type VII collagen)	MS, NS, Del, Ins, Spl
Kindler syndrome		<i>KIND1</i> (kindlin-1)	NS, Del, Ins, Spl

*Del*, Deletion; *in-frame del/ins*, in-frame deletion and insertion; *Ins*, insertion; *MS*, missense mutation; *NS*, nonsense mutation; *Spl*, splice site mutation. In many cases with recessive inheritance, two different mutations are present in one individual (compound heterozygosity).

\*This table depicts the *common* mutation constellations, but it is not exhaustive. For the sake of simplicity, some very rare mutation constellations have been excluded.

Fonte: Fine *et al.* (2008)

### 2.1.1.2. Epidermólise bolhosa simples (EBS)

Na Epidermólise bolhosa simples (EBS), ocorre clivagem intra-epidérmica na porção inferior, devido a mutações nos genes KRT14 e KRT5, que codificam a produção de queratina I e II (BOLLING *et al.* 2011). Os defeitos genéticos associados tanto à citoqueratina 5 quanto a citoqueratinas 14, levam à mesma alteração histológica por impedir a formação dos heterodímeros, culminando na formação das bolhas, sendo esse o único subgrupo das EBs decorrente de citólise e não de defeito de adesão (SHEMANKO *et al.*, 1998; SASAKI *et al.*, 1999; LIVINGSTON *et al.*, 2001; PETERS *et al.*, 2001; MA *et al.*, 2001).



**Figura 4.** Bolhas na camada intraepidérmica em mão e pé de pacientes portadores de Epidermólise bolhosa simples (EBS). Fonte foto 1: Couto *et al.* (2018). Fonte foto 2: Sprecher *et al.* (2010).



Os sintomas da EBS são a formação de bolhas na camada intraepidérmica, afetando inicialmente as palmas das mãos e as plantas dos pés (Figura 4). Não causa cicatrizes ou atrofia da pele, mas deixam uma crosta amarelada e flácida (MARINKOVICH e BAUER, 2008). A EBS pode ser dividida em: leve, severa, com distrofia muscular e com atresia pilórica (SPRECHER, 2010; FINE, 2010).

### **2.1.1.3. Epidermólise bolhosa juncional (EBJ)**

Na epidermólise bolhosa juncional (EBJ) ocorre uma desordem autossômica recessiva caracterizada pela clivagem na região central da zona de membrana basal, com mutações no gene LAMB3 que codifica a laminina 5, além dos genes ITGA6 e ITGB4 e o gene COL17A1, que codificam a integrina  $\alpha 6\beta 4$  e o colágeno XVII transmembranoso, respectivamente (MITSUHASHI e HASHIMOTO, 2003). Se divide em três subtipos: Herlitz, não Herlitz e atrófico generalizado benigno (FINE *et al.*, 2010). Erosões ao redor dos lábios, olhos, narinas, frequentemente acompanhados por significativa hipertrofia de tecido de granulação, além de elevado risco de morte por sepse ou outras complicações secundárias a desadesão profunda do epitélio, são característicos de EBJ subtipo Herlitz (Figura 5), geralmente portadores deste subtipo não sobrevivem após a infância (WRIGHT, 2010).



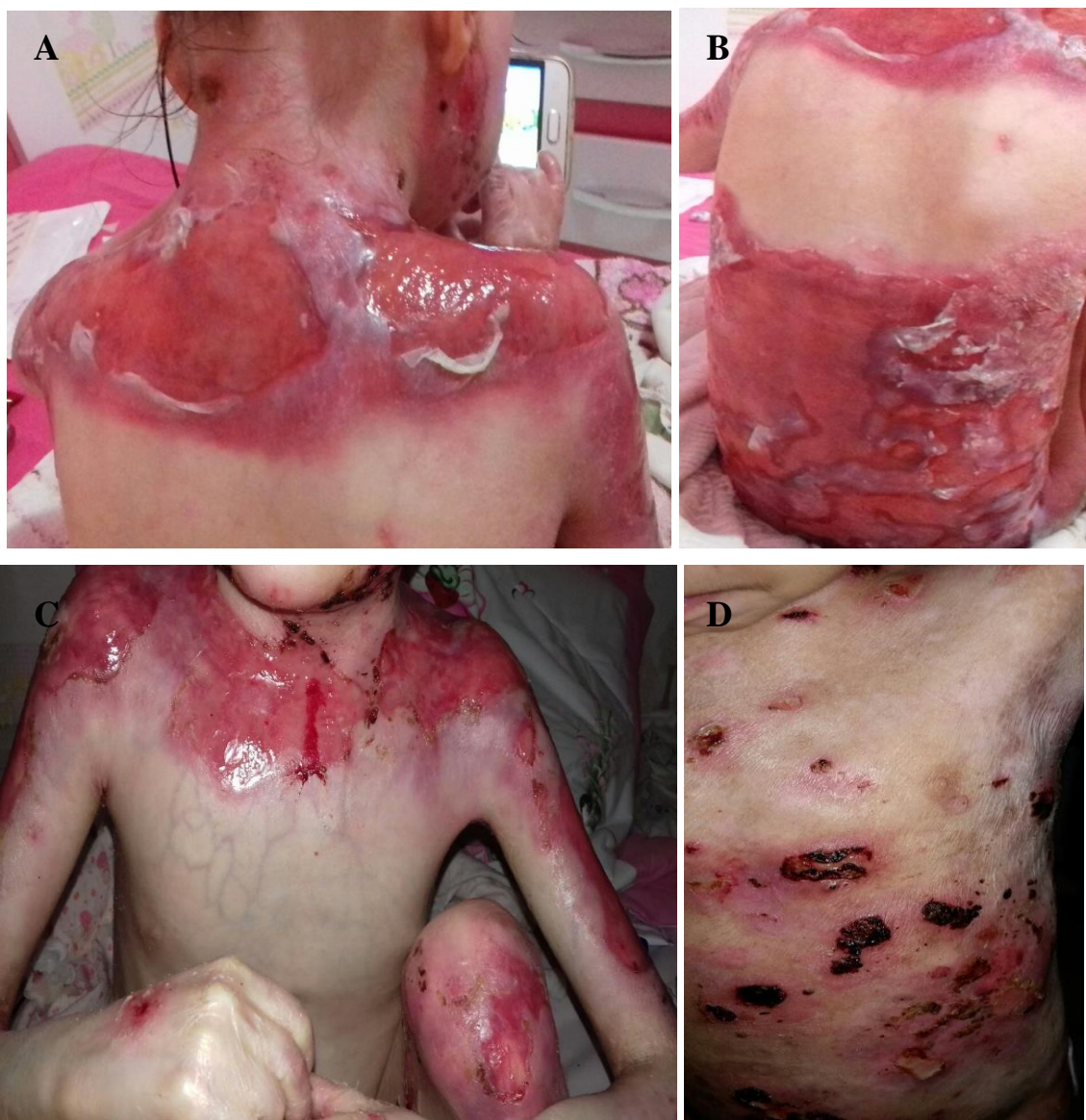
**Figura 5.** EB Juncional subtipo Herlitz: exuberante tecido de granulação peri-oral. Fonte: Wright (2010).

#### **2.1.1.4. Epidermólise bolhosa distrófica (EBD)**

Um outro subtipo da EB é a epidermólise bolhosa distrófica (EBD) que causa mutações no gene COL7A1, que atua no colágeno tipo VII, codificando a proteína que dá forma às microestruturas responsáveis pela união das camadas da pele (CHRISTIANO *et al.*, 1994). O colágeno tipo VII foi identificado como componente de proteína de ancoramento em 1986, com primeiras mutações relatadas neste gene no ano de 1993. É considerado o principal componente de ancoramento das fibrilas da pele (BURGESON, 1993; CHRISTIANO, 1993; HILAL, 1993; GRAS *et al.* 1999).

Pacientes portadores de EBD, podem apresentar, além de bolhas (Figura 6.1), neoplasma cutâneo, eczema, dermatite na pele, bem como problemas dentários, oftalmológicos, alterações no sistema cardiovascular, no trato gastrointestinal, no trato respiratório superior e no trato geniturinário, além de osteoporose e deformações nos membros (DAS e SAHOO, 2004).

Alterações ortopédicas podem causar sérias deformações nos membros superiores e inferiores, resultando em perda das funções motoras (Figuras 6.2; 6.3 e 6.4). A mão pode ser afetada em nível cutâneo, musculotendinoso e articular, podendo ainda ocorrer destruição óssea e osteoporose. Polegar aduzido, deformidade *mitten*, contraturas de flexão das articulações interfalangianas, metacarpofalangianas e do punho, são observados em pacientes portadores da Epidermólise bolhosa distrófica recessiva (BERNARDIS e BOX 2010; FINE *et al.* 2005).



**Figura 6.1.** Pacientes portadores de Epidermólise bolhosa distrófica recessiva apresentando sintomas de bolhas nos ombros (A) costas (B), tórax e joelho (C), além de cicatrizes na região torácica (D). Fonte: Autor





**Figura 6.2.** Pacientes portadores de Epidermólise bolhosa distrófica recessiva: (A) apresentando sintomas de cicatrizes graves nos membros posteriores e inferiores e ausência completa de unhas nos dedos das mãos e (B) apresentando cicatrizes cutâneas no tórax. Fonte: Hernandez-Martin e A. Torrelo (2010).



**Figura 6. 3.** Paciente portador de Epidermólise bolhosa distrófica recessiva apresentando sintomas de deformações nos membros superiores, resultando em perda das funções motoras. Fonte: Autor



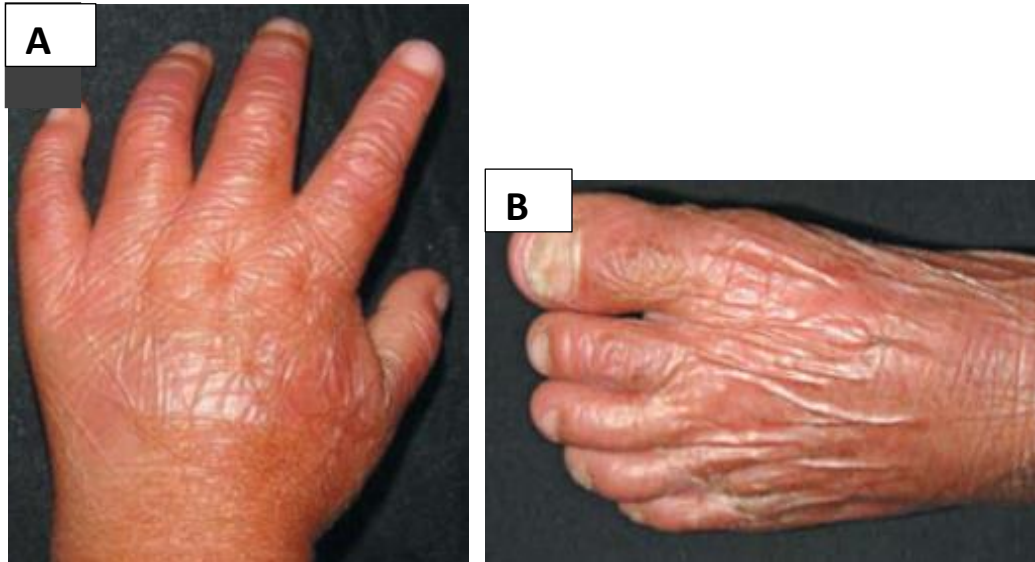
**Figura 6. 4.** Paciente portador de Epidermólise bolhosa distrófica recessiva apresentando sintomas de deformações e lesões nos membros inferiores, resultando em perda das funções motoras. Fonte: Autor

#### 2.1.1.5. Síndrome de Kindler

Somente a partir do Terceiro Consenso Internacional de Diagnóstico e Classificação da Epidermólise Bolhosa, ficou estabelecido que a Síndrome de Kindler (SK) seria classificada com um dos subtipos da EB. Esta genodermatose autossômica recessiva é causada por mutações no gene *KIND1*, que codifica a proteína *kindlin-1*. Em muitos casos, a SK está associada à deposição de colágeno tipo VII em locais anormais no tecido conectivo abaixo da bolha inflamada, podendo estar em áreas sem bolhas ou tecido inflamatório (FINE *et al.*, 2008). A síndrome de Kindler caracteriza-se por lesões bolhosas na infância, seguidas por fotosensibilidade e poiquilodermia progressiva, sendo a primeira genodermatose causada por um defeito na ligação actina-matriz extracelular (SIEGAL *et al.*, 2003).

Mendes *et al.* (2012) em estudo de caso realizado com portadores de SK relataram lesões cutâneas de poiquilodermia principalmente na face, pescoço e parte superior do tórax; lesões escamosas eritematosas em áreas expostas ao sol; hiperpigmentação; além de xerodermia e atrofia cutânea difusa principalmente no dorso das mãos e pés (Figura

9). Ao avaliar a cavidade oral, verificaram má preservação dos dentes e periodontite severa (Figura 10).



**Figura 9.** Sintoma de atrofia cutânea difusa na mão (A) e no pé (B) em pacientes de dois e quatro anos de idade, respectivamente, portadores de Epidermólise bolhosa subtipo síndrome de Kindler. Fonte: Mendes *et al.* (2012).

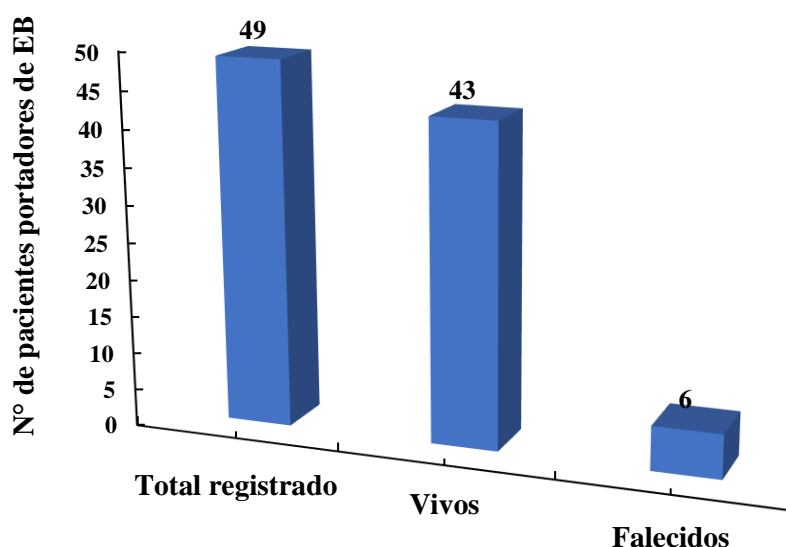


**Figura 10.** Imagem que evidencia a má preservação dos dentes e periodontite severa em paciente de dois anos de idade, portadora de Epidermólise bolhosa subtipo síndrome de Kindler. Fonte: Mendes *et al.* (2012).

### 2.1.2. Epidemiologia

A Epidermólise bolhosa é uma genodermatose relatada em cerca de 500.000 casos em todo o mundo (FINE e HINTNER, 2009).

Por se tratar de uma doença rara (BARBOSA *et al.*, 2015), dados concretos sobre números de crianças nascidas portadoras de EB no mundo são escassos. Alguns países têm apenas uma estimativa sobre o número de pacientes portadores de EB; a França por exemplo estima apenas 150 pacientes com tal enfermidade, enquanto o Chile estima a prevalência de 10 casos de EB, a cada milhão de habitantes (ZIDÓRIO, 2014; AUBERT *et al.*, 2013). Nos Estados Unidos, estima-se a ocorrência de 50 casos de epidermólise bolhosa por 1 milhão de nascidos vivos, sendo 92% deles da forma simples, 5% da forma distrófica, 1% da forma juncional e 2% não classificados (CHRISTOFOLINI *et al.*, 2019). Segundo Fine *et al.* (1999), a EB é uma doença que não apresenta predileção racial ou geográfica, com estimativa de prevalência de 8,22 por 1 milhão de pessoas e a incidência de 19,6 por 1 milhão de nascidos vivos. No Brasil, poucos são os dados sobre pacientes portadores de EB. Há estimativas que dos 2.000 casos existentes, apenas 1.000 são de conhecimento do governo (ALVES *et al.*, 2019). Na Bahia, segundo a Associação dos familiares e amigos dos portadores de Epidermólise Bolhosa, até o ano de 2018 foram registrados 49 casos de pacientes diagnosticados em cidades do sul e sudoeste baiano, sendo que 6 dos pacientes relatados, faleceram até dezembro de 2018 (AFAPEB-BA, 2018) (Figura 11) (Tabela 2).



**Figura 11.** Pacientes vivos, falecidos e número total de Portadores de Epidermólise Bolhosa registrados no sul e sudoeste da Bahia, Brasil. Fonte: AFAPEB-BA (2018).

**Tabela 2.** Número de pacientes vivos portadores de Epidermólise Bolhosa por municípios localizados nas regiões sul e sudoeste da Bahia, Brasil. Fonte: AFAPEB-BA (2018).

<b>Municípios</b>	<b>Pacientes</b>
Vitória da Conquista	5
Barra da Estiva	7
Ibicoara	2
Rio do Antônio	2
Jequié	5
Lagoa Real	3
Livramento de Nossa Senhora	3
Santa Cruz de Cabrália	1
Malhada de Pedras	1
Ituaçu	3
Eunápolis	1
Jussiape	1
Aracatu	1
Anagé	1
Barra do Choça	1
Caetanos	1
Paramirim	1
Itanagé	1
Presidente Jânio Quadros	1
Ibiassucê	2
<b>Total</b>	<b>43</b>

Diante do aumento no número de casos de pacientes diagnosticados com Epidermólise Bolhosa na região sudoeste da Bahia e da falta de assistência dada aos portadores desta doença, no ano de 2012 foi criado na Universidade Estadual do Sudoeste da Bahia (UESB), campus de Vitória da Conquista–BA, o Núcleo de Estudos e Atendimento Multidisciplinar aos Portadores de Epidermólise Bolhosa Congênita do Sudoeste da Bahia. Desde então, o núcleo tem prestado atendimento, com equipe multidisciplinar: geneticista, dermatologista, pediatra, enfermeiro, nutricionista e psicólogo, a pacientes de todo o Estado da Bahia e do Norte de Minas Gerais. Também tem realizado um importante trabalho de registro da prevalência de casos da doença no Estado, bem como desenvolve estudos a fim de elucidar aspectos acerca da EB, que possam colaborar no tratamento dos pacientes e na melhoria da qualidade de vida.



### 2.1.3. Diagnóstico

Geralmente, os sintomas já são observados desde o nascimento (Figuras 3.1 e 3.2) ou manifesta-se na infância (BRAGA-SILVA *et al.*, 2014). Em recém-nascido com suspeita de EB deve-se adotar o seguinte procedimento: realizar mapeamento das áreas acometidas e documentação fotográfica para identificar o tipo de lesão, bem como fazer o cálculo da superfície acometida. Avaliações devem ser realizadas em todo o corpo à procura de novas lesões, incluindo couro cabeludo, orelha externa, cavidade oral, região genital e anal (HETTIARATCHY e PAPINI, 2004; EL HACHEM *et al.*, 2014).

O diagnóstico de EB é baseado em achados clínicos e laboratoriais. Se dá a partir da realização de biópsia de uma amostra da pele e mapeamento por imunofluorescência, microscopia eletrônica e análise das mutações (INTONG *et al.*, 2012). Apesar de apresentar algumas limitações, como custo elevado e ainda não ser utilizado em diagnóstico de rotina, a microscopia eletrônica (ME) ainda é o melhor método, considerado padrão-ouro, para o diagnóstico. Este é confirmado pela imunofluorescência, mapeamento antigênico, antígenos monoclonais específicos para estudo de EB e microscopia eletrônica (PETRONIUS *et al.*, 2003).



**Figura 3.2.** Recém-nascido apresentando lesões cutâneas distribuídas ao longo do corpo, diagnosticado no momento do parto com Epidermólise bolhosa distrófica. Fonte: Autor



**Figura 3.1.** Lesões cutâneas em tronco e membros de bebê recém-nascido portador de Epidermólise bolhosa: A (visão lateral direita) e B (visão anterior). Crédito das fotos: CORRÊA *et al.* (2016).

### 2.1.6. Tratamento da Epidermólise Bolhosa

A genética molecular tem sido aplicada com o objetivo de auxiliar no tratamento da Epidermólise bolhosa (EB). Já foi realizado o *screening* e a identificação de mutações em vários genes que codificam proteínas estruturais da pele (BRAGA-SILVA E GERHARDT, 2014). As análises moleculares são de suma importância no diagnóstico e no conhecimento das mutações dos genes, para inferir em futuros tratamentos desta doença e melhoria na qualidade de vida dos pacientes. Além disto, a caracterização molecular completa das mutações pode auxiliar no entendimento da correlação genótipo/fenótipo e possibilitar um aconselhamento genético e um prognóstico mais acurado (BARROS *et al.*, 2004).

A terapia gênica tem sido aplicada no tratamento da EB, porém em número muito restrito de pacientes ainda. Esta técnica consiste na transferência viral *ex vivo* de uma cópia de cDNA funcional do gene endógeno defeituoso em queratinócitos e/ou



fibroblastos isolados de biópsias de pele, que são então enxertados de volta na pele. A limitação deste protocolo envolve o número reduzido de células-tronco epidérmicas (EpSCs), que diminui com a idade em decorrência dos ferimentos contínuos e cicatrizes cutâneas (PRODINGER et al., 2019). Terapias celulares alogênicas parecem exercer seus efeitos favoráveis na cicatrização de feridas principalmente através da modulação de citocinas e fatores de crescimento na pele (QI et al., 2014; REN et al., 2008).

A EB é uma doença devastadora, que leva o seu portador a uma vida restritiva e com dores, além de poder resultar em sua morte. Seu tratamento global consiste em terapia nutricional, manejo da dor e da anemia, prevenção de lesões, tratamento das lesões vigentes além do apoio psicológico ao paciente e aos familiares (CORREA *et al.*, 2016).

Os cuidados de enfermagem, a utilização de analgésicos e uma boa alimentação têm sido os pilares da terapêutica no tratamento da Epidermólise bolhosa (Falabella et al., 1999; Amaral et al., 2014). Em decorrência das dores provocadas na manipulação dos pacientes, principalmente durante o banho e troca de curativos, recomenda-se o uso de medicamentos antes de tais procedimentos, de acordo com o tipo de dor e idade do paciente (CORREA *et al.*, 2016).

Cuidados simples como a adição de óleo à água durante o banho, e a utilização de toalhas limpas e macias usadas com leves toques para secar o paciente, podem minimizar os danos à pele. O uso de tecidos leves e de algodão, sem etiquetas e costuras ásperas, também ajudam a evitar ferimentos na pele. Há no mercado algumas opções como Derasilk® que podem ser utilizadas e possuem ação antimicrobiana (EL HACHEM *et al.*, 2014). Durante o banho, recomenda-se utilizar água morna, não devendo fazer uso de substâncias tóxicas. Para o controle bacteriano, indica-se ácido acético em concentração de 0,25 a 1% (POPE *et al.*, 2012).

A troca dos curativos também é um momento delicado para os pacientes de EB, visto que o traumatismo cutâneo de distintas intensidades que pode dar origem a flictenas, é de difícil tratamento, principalmente por se tratarem de eventos crônicos e reincidentes. Portanto, o tratamento das feridas será de acordo com o seu tipo: feridas secas ou levemente exsudativas, exsudativas e/ou infectadas. Deste modo, hidrogel, lipidocoloide ou placas de silicone não aderentes são os mais indicados para feridas secas ou levemente exsudativas. Enquanto alginato, hidrofibra e espumas de silicone são as mais indicadas para as lesões exsudativas e pomadas antibióticas ou antibioticoterapia parenteral guiada por cultura são recomendadas para as lesões infectadas, como por exemplo, hidrofibra

com prata, cujos estudos mostraram ser útil para controle da hipotermia e, pela diminuição da frequência da troca de curativos, possivelmente diminui a dor (CORREA *et al.*, 2016).

Ao cuidar das bolhas, o profissional deverá retirar totalmente o conteúdo purulento, e se a bolha estiver em fase inicial, é recomendado drenar o líquido sem despregá-la, para reduzir a dor e o risco de infecção (MARTIN e TORRELO, 2010).

Cuidados especiais devem ser tomados com a alimentação do paciente. É recomendável a ingestão de alimentos macios e pastosos, ricos em fibras, para evitar traumas e incômodos durante a ingestão (AMPAPPEB, 2005). No caso do recém-nascido, no ato da amamentação, orienta-se aplicar parafina na aréola e mama para evitar trauma pelo reflexo de procura, bem como a forma correta de segurar o bebê é com uma mão do cuidador atrás do pescoço e outra nas nádegas, evitando fricção excessiva (EL HACHEM *et al.*, 2014).

Estimular a ingestão de líquidos é muito importante, pois ocorre perda constante de secreções através da pele, resultando em bolhas e leva o organismo ao déficit de proteínas. Servem também para minimizar os efeitos da constipação intestinal, que provoca fissuras anais (AMPAPPEB, 2005).

Sempre monitorar a anemia do paciente, e se necessário, fazer suplementação de ferro via oral. Se hemoglobina estiver baixa (nível de hemoglobina alvos valores entre 11 e 12 g/dL), recomenda-se transfusão de sangue (POPE *et al.* 2012).

A higiene oral deve ser cautelosa para não causar traumas, inflamações e formação de bolhas (HUBBARD *et al.* 2011).

Além dos cuidados supracitados, o paciente com epidermólise bolhosa, bem como seus familiares, necessitam de acompanhamento psicológico para enfrentar essa grave patologia.

#### **2.1.4. Prognóstico**

Pelo fato de não haver cura da Epidermólise bolhosa, o tratamento consiste em cuidar das bolhas cutâneas, bem como em prevenir o aparecimento de novas bolhas ou até mesmo o aparecimento de bolhas mais graves, além de prevenir dores e o aparecimento de infecções secundárias. A depender do subtipo, faz-se usos de corticóides

orais associados aos analgésicos tópicos ou sistêmicos visando diminuir a dor, além disso, atenção especial deve ser dada em relação ao suporte nutricional, utilizando ácido fólico e polivitânicos, quando indicados (BEGA et al., 2015).

Procedimentos cirúrgicos têm sido realizados em pacientes diagnosticados com EB distrófica recessiva. Braga-Silva e Gerhardt (2014) relataram um caso de uma paciente cujas mãos apresentavam deformidades em luva, dedos fusionados e contraturas músculo-cutâneas (Figura 7A e 7B), que foi submetida a cirurgia para a liberação de comissuras e osteofixação com fios de kirschner e utilização de órtese em raquete no pós-operatório (Figura 7C). Foi verificada uma evolução do paciente na movimentação das mãos e devolução da função de pinça e apreensão dos objetos (Figura 7D), no entanto, após um ano e seis meses da cirurgia, o paciente apresentou uma má adesão ao uso da órtese de manutenção e diminuição da amplitude dos movimentos, sendo portanto, indicada a revisão cirúrgica neste período (BRAGA-SILVA e GERHARDT, 2014). A utilização de órteses nas mãos também é recomendada para aumentar os intervalos entre os procedimentos (MULLETT, 1993; MULLETT, 1998; LADD *et al.*, 1996). O uso de ataduras especiais tem sido indicado para enfaixar ou acolchoar a parte distal das extremidades, a fim de evitar a fusão proximal dos dedos (Figura 8) (HERNANDEZ-MARTINS *et al.*, 2010).



**Figura 7.** Paciente portadora de Epidermólise bolhosa distrófica recessiva apresentando sintoma de: **A:** deformidade nas mãos, amputação distal, perda importante da pele palmar. **B:** Perda de pele dorsal, dificuldade importante de flexo-extensão digital. **C:** mão da paciente após procedimento cirúrgico, utilizando órtese em raquete que estabiliza o ganho de liberação digital em trans-operatório. **D:** Ganho limitado em pós-operatório em que a recidiva, é frequente. Fonte: Braga-Silva e Gerhardt (2014).



**Figura 8.** Paciente portador de Epidermólise bolhosa utilizando ataduras de algodão para a separação proximal dos dedos das mãos com a finalidade de evitar a fusão proximal os dedos (webbing). Fonte: Hernandez-Martins et al. (2010).

## 2.2. A Vitamina D

### 2.2.1. Definição de deficiência e insuficiência em vitamina D

A concentração sérica de 25-hidroxivitamina D-25(OH)D é a principal forma circulante de vitamina D e é usada para determinar o padrão corporal de vitamina D.

Até 1998, a deficiência de vitamina D foi redefinida como um nível sanguíneo de 25(OH)D <20 ng/mL (MALABANAN *et al.*, 1998), sendo que um nível sanguíneo de 20 ng/mL considerado adequado saúde óssea (IOM, 2011).

Em 2011, a Sociedade Endócrina publicou as Diretrizes Práticas sobre a Vitamina D, definiu como deficiência de vitamina D 25(OH) D <20 ng/mL, insuficiência de 21-29

ng/mL e suficiência de pelo menos 30 ng/mL para máxima saúde musculoesquelética e redução do risco de quedas (HOLICK *et al.*, 2011; MURAD *et al.*, 2011). A insuficiência de vitamina D é associada com risco aumentado de fratura, por ocasionar o aumento de secreção do paratormônio e o remodelamento ósseo o qual pode resultar em perda de massa óssea, causando fragilidade óssea (ROSEN, 2011; BODERLON *et al.*, 2009; HOLICK, 2009). Deste modo, os estudos apontam uma relação inversa entre níveis séricos de PTH e níveis séricos de 25(OH)D, em que se verificou que os níveis de PTH começam a estabilizar quando os níveis de 25(OH)D apresentam valores entre 30-40 ng/mL (HOLICK, 2017). Portanto, o efeito protetor da vitamina D contra as fraturas é em decorrência da sua atuação positiva na homeostase do metabolismo do cálcio, o qual suprime a secreção de PTH, inibindo o remodelamento ósseo e aumentando a densidade mineral óssea (MASTAGLIA *et al.*, 2011).

Segundo a Sociedade Brasileira de Patologia Clínica/Medicina Laboratorial e da Sociedade Brasileira de Endocrinologia e Metabologia os valores de referência da vitamina D-25(OH)D, estratificados de acordo com a idade e as características clínicas individuais, constam na Tabela 5. Acima de 20 ng/mL é o valor desejável para população saudável (até 60 anos), entre 30 e 60 ng/mL é o valor recomendado para grupos de risco: gestantes e lactantes, pacientes com restrições à exposição solar, indivíduos com osteomalácia, raquitismo, osteoporose, hiperparatireoidismo, pacientes acometidos por fraturas ou quedas recorrentes, com doenças autoimunes, doença renal crônica, síndromes de má absorção – como após cirurgia bariátrica e doença inflamatória intestinal- e sob uso de medicamentos que possam interferir com a formação e degradação da vitamina D – como terapia antirretroviral, glicocorticoides e anticonvulsivantes. Acima de 100 ng/mL existe risco de toxicidade e hipercalcemia (FERREIRA *et al.*, 2017).

Segundo a Sociedade Americana de Endocrinologia o limite superior dos níveis séricos de 25-OHD3 de até 100ng/mL (250 nmol/L) é seguro e não provoca intoxicação (HOLICK *et al.*, 2011). A dose tóxica de vitamina D estimada deve ser maior que 100.000UI por dia, durante um período de pelo menos 1 mês (ARAKI *et al.*, 2011).

Apesar de raros, em razão do tratamento da hipovitaminose D, o número de casos de intoxicação por vitamina D tem aumentado, juntamente com a busca por medicamentos manipulados. Marins *et al.* (2014) relataram um estudo de caso em que o paciente foi diagnosticado com intoxicação por vitamina D devido a um erro de manipulação da droga, que ficou constatada por meio da análise laboratorial das cápsulas, que continham 4.000.000UI ao invés de 2.000UI por cápsula. Os erros de manipulação,

que levam a superdosagens e a ingestão abusiva de suplementos têm colaborado para o aumento dos casos de intoxicação (PLUDOWSKI *et al.*, 2013), ocasionando sintomas de hipercalcemia, alterações do metabolismo ósseo e perturbações nas quantidades de fósforo e cálcio no soro (SU *et al.*, 2014). Segundo Pludowski *et al.* (2013) a intoxicação de vitamina D por ocasionar a hipercalcemia e/ou hipercalcúria e hiperfosfatemia, acaba resultando em perda óssea, litíase renal e se não for tratada por um período de tempo prolongado, pode causar calcificação de vasos sanguíneos e rins. Perda de apetite, náuseas, vômito, constipação, poliúria, polidipsia, desorientação, perda de peso e, em alguns casos, insuficiência renal, são sintomas da toxicidade da vitamina D.

**Tabela 5.** Valores de referência da vitamina D - 25 (OH) D.

<b>Concentração sérica 25- (OH)D (ng/mL)</b>	<b>Recomendação</b>
>20	População saudável abaixo de 60 anos
30-60	População acima de 60 anos e grupos de risco*
>100	Risco de toxicidade e hipercalcemia

Fonte: Ferreira *et al.*, 2017

### 2.2.2. Causas de deficiência

A deficiência e a insuficiência de vitamina D são problemas de saúde pública a nível mundial, sendo comum em crianças de todo o mundo (HOLICK, 2017). Estima-se que aproximadamente 30% das crianças e 60% dos adultos em todo o mundo são deficientes e insuficientes em vitamina D, respectivamente (DALY *et al.*, 2012).

Na China, Europa, Índia, Oriente Médio, América do Sul, Austrália tem sido verificada alta prevalência de deficiência e insuficiência de vitamina D (HOLICK, 2017).

A diminuição no consumo de leite, a utilização de protetor solar durante a exposição ao Sol e o aumento da incidência de obesidade têm sido relatadas como possíveis fatores que contribuem para tais valores (LOOKER *et al.*, 2011).

Algumas populações estão mais sujeitas a apresentar hipovitaminose D do que outras, sendo a falta de exposição aos raios ultravioletas solares um dos principais fatores de risco (Tabela 6) (PREMAOR e FURLANETTO, 2006). Em latitudes mais distantes da zona tropical, a radiação torna-se menor e o uso de maior quantidade de vestimentas

dificulta o processo de exposição ao sol (DARLING *et al.*, 2014). A raça também está correlacionada com a hipovitaminose D, havendo estudos que mostram maior facilidade de síntese da vitamina D (25-Hidroxivitamina D) pelos caucasianos mediante exposição solar quando comparados a afrodescendentes, em decorrência da melalina da pele (PREMAOR *et al.*, 2008).

**Tabela 6.** Fatores de risco para a hipovitaminose D.

---

**Pouca exposição à luz UVB**

Uso excessivo de roupas

Países de pouca insolação (alta latitude)

Pouca penetração da luz UVB durante o inverno na atmosfera

Uso de bloqueadores solares

Confinamento em locais onde não há exposição à luz UVB

**Diminuição da capacidade de sintetizar vitamina D pela pele**

Envelhecimento

Fototipo

Raça amarela

**Doenças que alteram o metabolismo da 25-hidroxivitamina D ou 1,25 dihidroxivitamina D**

Fibrose cística

Doenças do trato gastrointestinal

Doenças hematológicas

Doenças renais

Insuficiência cardíaca

Imobilização

---

Fonte: Premaor e Furlanetto, 2006.

A pele é o único sítio capaz de produzir vitamina D a partir da exposição à luz solar (radiação ultravioleta na faixa de 290-315 nm). Apesar disto, seu consumo dietético (entre 100-200 UI por dia) se torna essencial quando a exposição solar é insuficiente para alcançar as necessidades cotidianas (HOLICK *et al.*, 2011). Deste modo, a ingestão de alimentos ricos em vitamina D é importante para suprir as necessidades diárias de tal vitamina (Tabela 4).

**Tabela 4.** Alimentos fontes de vitamina D.

Alimento	Medidas caseiras/g	µg
Atum	2 médios (90 g)	3,68
Sardinha crua	100 g	5,20
Sardinha enlatada	100 g	17
Óleo de peixe	1 colher de sopa	40,3
Manteiga	1 colher de sopa cheia	0,45
Fígado de boi	100 g	1,12
Fígado de frango	100 g	1,25
Gema de ovo fresca	100 g	0,53
Ovo de galinha fresco	100 g	0,875
Leite integral	1 copo (240 mL)	0,17
Cogumelos	100 g	0,62

Fonte: USDA. Disponível em: <http://www.ars.usda.gov/nutrientdata>

A Sociedade Americana de Endocrinologia, com o objetivo de fazer recomendações para prevenir e tratar a deficiência/insuficiência de vitamina D, estabeleceu uma faixa de ingestão (HOLICK et al., 2011). Recomenda-se para crianças de 0-1 ano a ingestão de 400-1000 UI (10-25 µg) de vitamina D por dia, enquanto a recomendação de 600-1000 UI/dia (15-25 µg/ dia) é feita para crianças acima de 1 ano de idade. Adultos e idosos devem ingerir de 1500-2000 UI/dia (37,5-50 µg/dia) (Tabela 5).

**Tabela 5.** Ingestão diária recomendada de vitamina D para indivíduos de acordo com o estágio de vida: Necessidade média estimada (EAR), Ingestão dietética recomendada (RDA), Nível superior tolerável de ingestão (UL).

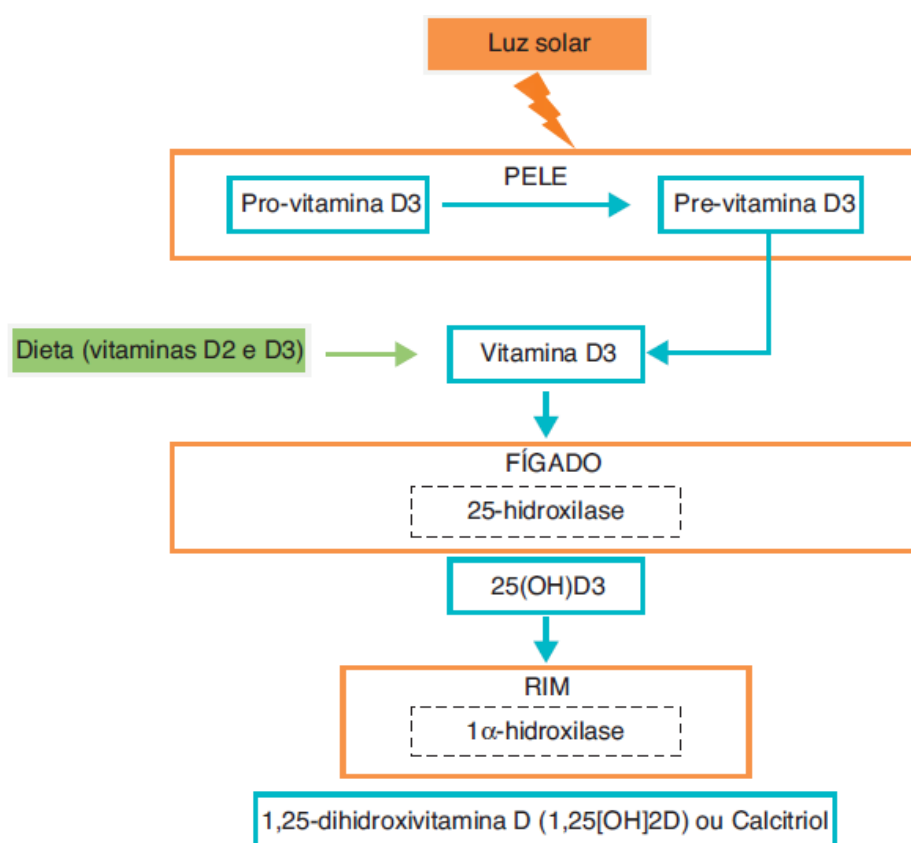
Estágio de vida	EAR UI/dia (µg/dia)	RDA UI/dia (µg/dia)	UL UI/dia (µg/dia)
0-6 meses	*	*	1000 (25)
6-12 meses	*	*	1500 (37,5)
1-3 anos	400 (10)	600 (15)	2500 (62,5)
4-8 anos	400 (10)	600 (15)	3000 (75)
9-13 anos	400 (10)	600 (15)	4000 (100)
14-18 anos	400 (10)	600 (15)	4000 (100)
19-30 anos	400 (10)	600 (15)	4000 (100)
31-50 anos	400 (10)	600 (15)	4000 (100)
51-70 anos (homens)	400 (10)	600 (15)	4000 (100)
51-70 anos (mulheres)	400 (10)	600 (15)	4000 (100)
>70 anos	400 (10)	800 (20)	4000 (100)
14-18 anos (gestante/lactante)	400 (10)	600 (15)	4000 (100)
19-50 anos (gestante/lactante)	400 (10)	600 (15)	4000 (100)

\*Para lactentes, AI de vitamina D é de 400UI/dia para 0-6 meses de idade e 400UI/dia para 6-12 meses de idade. Fonte: Institute of Medicine. (2010). Adaptado de Peters e Martini, 2014.



### 2.2.3. Importância e mecanismos de ação

A produção de vitamina D se dá a partir do 7-deidrocolesterol presente na derme e epiderme, após exposição aos raios ultravioleta B. Este composto é transformado em uma forma não metabolicamente ativa, a vitamina D<sub>3</sub>, transportada pela corrente sanguínea até o fígado, onde sofre uma hidroxilação no carbono 25, resultando na 25-hidroxivitamina D [25(OH)D] ou calcidiol, cuja maior parte é depositada no tecido gorduroso. A hidroxilação na posição 1 que resulta na forma ativa da vitamina D ocorre nas mitocôndrias dos túbulos contornados proximais do rim, sob ação da enzima 1- $\alpha$  hidroxilase, transformando-se em 1,25 dihidroxivitamina D [1,25(OH)<sub>2</sub>D] ou calcitriol (ALVES *et al.*, 2013) (Figura 12).



**Figura 12.** Metabolismo da vitamina D. Fonte: Alves *et al.* (2013)

Estudos mostraram que a 1,25(OH)<sub>2</sub>D seria a responsável pela estimulação do transporte ativo de cálcio para o interior do retículo sarcoplasmático (RS) pela cálcio-

ATPase e que a atividade desta enzima seria regulada pela fosforilação de proteínas na membrana do RS estimulada pela 1,25(OH)<sub>2</sub>D (BOLLAND *et al.*, 1983; BOLLAND *et al.*, 1986).

A principal ação da 1,25(OH)<sub>2</sub>D é contribuir para manter níveis séricos e extracelulares de cálcio constantes, assim como o metabolismo do fósforo. Assim sendo, sua principal função é manter os níveis séricos de cálcio e fósforo em um estado normal capaz de propiciar diversos eventos metabólicos, inclusive a mineralização óssea. O baixo consumo de cálcio e vitamina D em períodos de crescimento pode influenciar negativamente o desenvolvimento ósseo (HOLICK, 2004), causando retardo de crescimento, anormalidades ósseas, aumentando o risco de fraturas na vida adulta (BISCHOFF-FERRARI, 2006). A diminuição da absorção intestinal do cálcio também está correlacionada à diminuição da vitamina D e ocasiona hipocalcemia, que resulta em um processo de hiperparatireoidismo compensatório com aumento da mobilização do cálcio ósseo e diminuição da depuração renal do cálcio e um aumento na depuração do fosfato. Com a diminuição da absorção intestinal, resulta em hipofosfatemia e a depender da gravidade e/ou duração da doença, pode ocasionar hipocalcemia (DAWSON-HUGHES *et al.*, 1997; KINYAMU *et al.*, 1997). Além da deficiência de vitamina D, a deficiência de cálcio causa raquitismo (HOLICK *et al.*, 2006).

Hormônios como prolactina, estrógeno, hormônio do crescimento (GH) e cortisol, influenciam os níveis séricos de 1,25(OH)<sub>2</sub>D, possivelmente gerando um aumento desta última (NORMAN, 2001). Estudos têm demonstrado a influência da deficiência de vitamina D na secreção de prolactina pela hipófise, na regulação do magnésio, na liberação de insulina pelo pâncreas, na depuração da creatinina endógena e na manutenção da musculatura esquelética (WALTERS, 1992; HOLICK, 1995; FONSECA *et al.*, 1984; PFEIFER *et al.*, 2002).

#### **2.2.4. Tratamento e Prevenção**

Existem duas formas de vitamina D: a vitamina D<sub>2</sub> e a D<sub>3</sub>. A primeira, está presente nos cogumelos e foi produzida comercialmente por leveduras expostas a raios ultravioletas. Enquanto a vitamina D<sub>3</sub> (colecalfiferol) é produzida na pele durante a exposição ao sol, além de estar presente em óleo de peixe e óleo de fígado de bacalhau.

Apesar de ser usada há mais de 50 anos, a eficiência do uso de vitamina D2 para o tratamento e prevenção da deficiência de vitamina D tem sido questionada, no entanto, estudos relataram que a suplementação de vitamina D2 é tão eficaz quanto a suplementação de vitamina D3, pelo menos em relação à saúde do osso ((HOLICK, 2017).

Para se estabelecer um tratamento, é necessário reconhecer o possível motivo que levou o paciente a apresentar deficiência de vitamina D, podendo ser uma dieta deficiente ou ainda pouca exposição à luz solar. A administração de doses diárias de vitamina D é uma das alternativas para tratar a sua deficiência. Para atingir níveis sanguíneos na faixa de 40 a 60 ng / mL requer uma dose diária de 4.000 a 5.000 UI de vitamina D2 ou vitamina D3, diariamente (HEANEY et al., 2003; EKWARU *et al.*, 2014).

Em relação aos adultos com obesidade (IMC > 30) quantidades de duas a três vezes mais de vitamina D são necessárias para tratar e prevenir a deficiência de vitamina D (BOONCHAYA-ANANT *et al.*, 2014). Enquanto, para mulheres grávidas, estudos conduzidos por Hollis *et al.* (2011), mostraram que ao receberem doses diárias de 4.000 UI de vitamina D3 durante a gravidez as mulheres mantiveram um nível de 25(OH)D de aproximadamente 50 ng/mL, sem evidência de toxicidade. No caso de crianças com deficiência, a dose utilizada é 2.000 UI de vitamina D diariamente, durante seis a oito semanas (HOLICK *et al.*, 2011; GORDON *et al.*, 2008).

Para pacientes com problemas na absorção gastrointestinal da vitamina D, a exposição ao sol ou à luz solar artificial pode ser uma alternativa eficaz para tratar e prevenir a deficiência (DABAI *et al.*, 2012).

### **2.2.5. Epidermólise bolhosa e déficit de vitamina D**

Estudos recentes têm mostrado que possivelmente a vitamina D seja um fator extrínseco capaz de afetar a prevalência de doenças autoimunes, tais como esclerose múltipla, diabetes melito insulino-dependente, artrite reumatoide, doença inflamatória intestinal e lúpus eritematoso sistêmico. Desse modo, sugere-se que haja uma interação entre a vitamina D e o sistema imunológico através de sua ação sobre a regulação e a diferenciação de células como linfócitos, macrófagos e células *natural killer* (NK), além de interferir na produção de citocinas *in vivo* e *in vitro*, possui efeitos imunomoduladores,

diminuindo a produção de interleucina-2, do interferon gama e do fator de necrose tumoral; inibição da expressão de interleucina-6 e inibição da secreção e produção de auto anticorpos pelos linfócitos B (BIASEBETTI *et al.*, 2018), conforme pode ser observado na Tabela 3.

**Tabela 3.** Resumo dos principais efeitos da vitamina D no sistema imunológico.

Fonte: Lopes Marques *et al.* (2010).

População celular alvo	Efeito mediado pela 1,25(OH) <sub>2</sub> D <sub>3</sub>
CAA (monócitos, macrófagos, células dendríticas)	<p>Efeito inibitório das moléculas de expressão MHC classe II</p> <p>Efeito inibitório da expressão das moléculas coestimulantes (CD40, CD80 e CD86) e outras proteínas indutoras de maturação (CD1a, CD83)</p> <p>Aumento da capacidade quimiotática e fagocítica de monócitos e de citotoxicidade contra células tumorais e bactérias</p> <p>Inibição da maturação de células dendríticas</p> <p>Indução de células dendríticas tolerogênicas capazes de induzir células Treg</p> <p>Inibição da liberação de IL-12 p70</p> <p>Inibição de citocinas pró-inflamatórias IL-1 e TNF por monócitos e macrófagos</p>
Linfócitos T	<p>Inibição da proliferação de linfócitos T, secreção de citocinas e progressão do ciclo celular de G1a para G1b</p> <p>Aumento da produção de IL-4, IL-5, IL-10</p> <p>Inibição de IL-12, INF-γ e IL-2</p> <p>Inibição da ativação de linfócitos T antígeno-específicos</p> <p>Inibição da expressão de FasL por linfócitos T ativados</p>
Células B	<p>Expressão do RVD</p> <p>Supressão da secreção de IgE</p>
Linfócitos NK	Inibição INF-γ

CAA: célula apresentadora de antígeno (CAA); MHC: complexo maior de histocompatibilidade; IL: interleucina; TNF: fator de necrose tumoral; FasL: ligante da Fas; INF-γ: interferon gama; RVD: receptor de vitamina D; NK: *natural killer*.

Deste modo, os pacientes portadores de EB, pelo fato de não poderem se expor diretamente à luz solar, essencial para a formação da Vitamina D, constituem uma população de risco provável para deficiência desta vitamina. Até o momento, não conhecemos estudos de pacientes com EB e a deficiência de Vitamina D.

### **3.OBJETIVOS**

#### **3.1 Objetivo geral**

Descrever o perfil clínico-epidemiológico e níveis de vitamina D em pacientes com Epidermólise Bolhosa, acompanhados no ambulatório de Dermatologia da Universidade Estadual do Sudoeste da Bahia.

#### **3.2 Objetivos específicos**

1. Analisar o perfil clínico-epidemiológico dos doentes com EB;
2. Determinar os níveis de vitamina D nos doentes com EB;
3. Identificar fatores associados a deficiência de vitamina D em doentes com EB.

## **4. MATERIAL E MÉTODOS**

### **4.1. Tipo e local de estudo**

Foi efetuado um estudo descritivo, transversal, a doentes com EB registrados no Núcleo de Estudos e Atendimento Multidisciplinar aos Portadores de Epidermólise Bolhosa Congênita do Sudoeste da Bahia e acompanhados no ambulatório de Dermatologia da Universidade Estadual do Sudoeste da Bahia, Vitória da Conquista, Bahia.

### **4.2 Critérios de inclusão e exclusão**

Todos os doentes com o diagnóstico confirmado de EB e acompanhados no ambulatório de Dermatologia da Universidade Estadual do Sudoeste da Bahia., foram selecionados para participar no estudo. Foram critérios de exclusão a residência muito distante do local de recolha de dados, que impossibilitaria a correta aplicação do protocolo de estudo e aqueles em que não se obtivesse o consentimento informado.

### **4.3 Avaliação dos pacientes e recolha de dados**

A avaliação dos pacientes e recolha dos dados a analisar foi efetuada em dois momentos. No primeiro, após contato com os pacientes, foi agendada uma consulta para a realização de exame clínico e preenchimento do formulário de pesquisa, padronizado e, especificamente, elaborado para o estudo (anexo II). Em seguida, foram encaminhados ao laboratório, localizado no município de Vitória da Conquista, estado da Bahia, Brasil, para a realização dos exames sanguíneos, incluindo a medição dos níveis de vitamina 25(OH)D. O dia da colheita foi decidido pelo paciente por forma a não interferir com a sua vida pessoal. Foi oferecido auxílio para transporte aos pacientes com dificuldades económicas e o realização dos exames não representou custos adicionais para os pacientes. Não foi recomendada a suspensão de suplementação da referida vitamina àqueles pacientes que já faziam uso em sua dieta.

O exame consistiu na coleta de uma amostra de sangue de cada paciente, de maneira cuidadosa para não causar lesões. O Método de quimioluminescência foi

utilizado para medir os níveis séricos de 25(OH)D, cuja unidade foi ng/mL. Os intervalos de referência para 25(OH)D foram: nível suficiente de 30 a 100 ng/mL; insuficiente de 20 a 29 ng/mL e deficiente inferior a 20 ng/mL (Tabela 5).

#### **4.4 Análise dos dados**

Os dados foram compilados para um formulário eletrônico desenvolvido pelo software Epi-Info versão 7.0 e transferidos para o programa Microsoft Excel 2016. Foram gerados gráficos e tabelas para a apresentação dos resultados. Para as variáveis quantitativas foi calculada a média, a mediana, o desvio padrão, o valor mínimo e valor máximo. Enquanto, para as variáveis qualitativas calculou-se as frequências e porcentagens. Foi utilizado o software Sisvar versão 5.6 para a realização da análise de variância (ANOVA) e as médias foram comparadas pelo teste Scott-Knott a 5% de probabilidade.

#### **4.5 Aspectos éticos**

Para cada participante ou responsável legal, antes de sua inclusão na pesquisa, foi obtido um termo de consentimento livre e esclarecido contendo os objetivos e métodos dessa pesquisa (Anexo I). O protocolo do estudo foi submetido à aprovação do Comitê de Ética em Pesquisa e Aprovado sob o protocolo 32997614.5.0000.0055. A coleta se deu uma única vez, em momento determinado em concordância com autor da pesquisa e, ao mesmo tempo, adequado à locomoção do paciente, a fim de preservar a sua comodidade e integridade física, ressaltando que não houve nenhum custo financeiro de qualquer natureza para os participantes dessa pesquisa, e/ou para os seus responsáveis legais.

## **4. RESULTADOS E DISCUSSÃO**

Na região sul e sudoeste do estado da Bahia, Brasil, estão registrados 49 pacientes com EB, dispersos por 21 municípios. Desde o início do registro morreram cinco pacientes. Dos restantes 44 e dadas as dificuldade nas comunicações foi possível recrutar, apenas, 22 pacientes para o estudo. Destes, um paciente de 19 anos após múltiplas infecções de pele e infecções ósseas, teve sepse que evoluindo para a falência múltipla dos órgãos, veio a óbito. E numa criança de cinco anos não foi possível efetuar as colheitas pelo que foram ambos excluídos da análise dos dados. Assim, foram estudados 20 pacientes portadores de EB.

### **4.1 Perfil clínico-epidemiológico**

Os pacientes portadores de EB que participaram do estudo eram oriundos de municípios das regiões Sul e Sudoeste do estado da Bahia, Brasil. Os municípios de Lagoa Real, Barra da Estiva e Vitória da Conquista concentraram o maior número de pacientes estudados. Os demais participantes vieram dos municípios de Jequié, Salvador, Jussiapé e Ibicoara (Figuras 13A e 13B). Não há estudos sobre a epidemiologia de pacientes com EB, nem correlação desta doença com fatores regionais e ambientais. Até o momento o que se sabe é que a Epidermólise bolhosa é uma genodermatose rara, que integra um grupo de doenças hereditárias causadas por mutações em várias proteínas estruturais da pele (PRODINGER et al., 2019). O fato de ser comum o casamento entre membros de uma mesma família, na maioria dos casos matrimônio entre primos, faz com que a consanguinidade esteja correlacionado com a frequência da doença nesta região. No entanto, investigações acerca da maior incidência de EB nesta região da Bahia são necessárias.





deslocamento de suas cidades para os grandes centros para as consultas, realizar os exames e comprar as medicações, além de muitas vezes deixarem de tomar medicamentos por falta de dinheiro. Dos pacientes participantes desta pesquisa, 67% são moradores de pequenas cidades do interior da Bahia, inclusive alguns são moradores da zona rural e residem em locais praticamente isolados, de difícil acesso, sem comunicação, sequer sinal de telefone ou internet. Esta inclusive foi uma grande dificuldade para contactar os pacientes ao longo da pesquisa, visto que alguns deixavam contato de familiares ou pessoas conhecidas para dar recado. Na maioria das vezes os pacientes contam com a liberação de carros das prefeituras para se deslocarem para as consultas e exames, mas enfrentam a dificuldade da burocracia na liberação e em alguns casos, ocorre a negativa do veículo para o transporte.

A Associação de familiares, amigos e portadores de Epidermólise bolhosa da Bahia (AFAPEB-BA) tem realizado um trabalho de orientação e auxílio aos pais destes pacientes, dando informações sobre os cuidados básicos que se deve ter com eles no cotidiano, buscando apoio do poder público, inclusive para conseguir medicações e curativos. São realizadas reuniões mensais para troca de experiências e dificuldades enfrentadas por eles, bem como realizam palestras com profissionais de saúde, pesquisadores da área, para darem esclarecimentos e orientações sobre a doença e os cuidados com o paciente.

Inclusive, nas reuniões as mães são orientadas em relação às novas gestações, visto que muitas ao terem os primogênitos apresentando a doença, acabam por evitar outros filhos, mas algumas famílias têm optado pelo segundo filho, ou para aumentar a família ou por conta do óbito do primogênito com EB. Como a Epidermólise bolhosa pode ser classificada em cinco subtipos, há as formas recessivas e dominantes. Na EB simples, cujo gene é dominante, o próximo filho tem grande possibilidade de herdar o gene e manifestar a doença, mas no caso da EB distrófica, pelo gene ser recessivo, o próximo filho não manifestará a doença. Estas informações são repassadas aos pais durante as reuniões. Até este momento, foi registrado no grupo um caso de mãe de paciente com EB distrófica e que teve o segundo filho saudável. Também há dois casos de mulheres que engravidaram, mães de pacientes com EB, que ainda estão gestantes.

Na Tabela 7 constam as características dos pacientes participantes da pesquisa. O diagnóstico de Epidermólise bolhosa para a maioria dos pacientes (70%) ocorreu no momento do parto, enquanto em 10% dos casos, ocorreu entre 24-48 horas e após 48 horas até sete dias após o nascimento foi registrado em 20% dos casos. Os dados corroboram com Braga-Silva *et al.* (2014) que relataram ser comum a observação dos sintomas de EB desde o nascimento ou ainda na infância.

O próprio Núcleo de Estudos e Atendimento Multidisciplinar aos Portadores de Epidermólise Bolhosa Congênita do Sudoeste da Bahia tem realizado um trabalho de treinamento dos graduandos de medicina da UESB e fornecido informações aos colegas da Medicina em todo o país para facilitar o diagnóstico da EB.

Quanto ao gênero, verificou-se que 60% são do sexo feminino e 40% do sexo masculino. Assim como no presente estudo, a prevalência do sexo feminino pode ser verificada nos dados fornecidos pela AFAPEB-BA, em que dos 43 pacientes vivos, 26 (60%) são do sexo feminino e 17 (40%) do sexo masculino. Dos pacientes registrados falecidos, cinco eram homens e um mulher.

Considerando o número total de pacientes registrados (vivos e falecidos), verifica-se para pacientes do sexo masculino e feminino, percentuais de 45% e 55%, respectivamente. Diferentemente deste estudo, Fantauzzi *et al.* (2008) relataram predominância do sexo masculino (53,4%) em relação ao feminino (46,6%), quando avaliaram um grupo de 60 paciente com EB. Na literatura não há dados concretos sobre a predominância nos gêneros ou raças. No entanto, segundo Hayles (2006), a EB afeta ambos os gêneros igualmente, assim como todos os grupos raciais e étnicos.

A mediana das idades dos pacientes foi de 7,5 anos, sendo o paciente mais novo com dois anos e o de maior idade com 20 anos. Não há dados publicados na literatura a respeito da sobrevida dos pacientes portadores de EB, no entanto, se observou, a partir de registros disponibilizados pela AFAPEB-BA que dos pacientes falecidos, o paciente de maior idade tinha 21 anos e o mais novo faleceu com 5 anos.

**Tabela 7.** Características dos pacientes portadores de Epidermólise bolhosa (EB) participantes do estudo.

Características		n=20 n (%)
Idade (anos)	Média (DP)	9,65 (5,98)
	Mediana (vmín-máx)	7,5 (2-20)

Gênero	Masculino	8 (40)
	Feminino	12 (60)
Período de diagnóstico da doença	No nascimento - 24 horas após	14 (70)
	24-48 horas após o nascimento	2 (10)
	Após 48 horas até 7 dias após o nascimento	4 (20)
Há parentesco entre os pais*	Não	9 (47,4)
	Sim	10 (52,63)
Etnia/Fototipo	Branco	18 (90)
	Pardo	2 (10)
	Negro	0 (0)

DP: desvio padrão; vmín: valor mínimo; vmáx: valor máximo. \* Um responsável pelo paciente não soube informar o parentesco entre os pais. Tabela elaborada pelo autor.

Observou-se que em 47,4% dos pacientes avaliados não havia parentesco conhecido entre os pais, enquanto 52,63% tinha pais cujo parentesco era serem primos de 1º, 2º e 3º grau. Do total de pacientes com parentesco entre os pais (10), quatro apresentam parentesco por seus pais serem primos de 2º grau (40%), quatro são primos de 3º grau (40%) e dois pacientes tem pais que são primos de 1º grau (20%).

A EB pode afetar qualquer sexo e etnia (SILVA *et al.*, 2004). No presente estudo a maioria dos casos trata-se de pessoas brancas (90%). De realçar que não encontramos nenhum caso em negros.

Quanto à presença de morbidades associadas, 25% dos pacientes apresentaram mais de uma morbidade. Na tabela 8, constam as morbidades mais frequentes: anemia ferropriva (90%), atopia (25%), crise convulsiva (2%), cardiopatia (2%), diabetes mellitus (3%), doenças reumáticas (3%), hipertensão arterial (3%), nefropatias (3%) e tireoidopatias (3%).

Existem diversas doenças que são comorbilidades adicionais à Epidermólise bolhosa. Dos pacientes com EB avaliados neste estudo 25% apresentaram manifestações alérgicas. Parece ser comum que pacientes com EB distrófica, na forma recessiva, apresentem outras doenças de pele como neoplasma cutâneo, eczema, dermatite atópica e alergias (FUTAGAMI *et al.*, 2017).

A anemia ferropriva foi observada em 90% dos pacientes (n=18), que indicaram a utilização de suplementos à base de Ferro, com medicamentos cujos princípios ativos

são: sacarato de hidróxido férrico (23,1%), glicinato férrico 250mg/mL + ácido fólico 0,20mg/mL (38,46%), ferripolimaltose (7,69%) e sulfato ferroso (7,69%). Alguns pacientes (23,07%) só souberam informar que dão suplemento de ferro aos filhos, porém não lembraram o nome do medicamento ou ainda, o princípio ativo.

A anemia é uma comorbidade adicional desta doença genodermatose, principalmente da EB distrófica recessiva (SANTOS, 2010). Assim como no presente estudo, ao avaliar um grupo composto por 24 pacientes com EB, Carrilho (2011) encontraram a anemia ferropriva como morbidade mais frequente, presente em 100% dos pacientes, além da estenose esofágica (41,6%), refluxo gastro-esofágico (70,8%), doenças cardiovasculares (12,5%), infecções urinárias frequentes (4,16%), osteopenia (4,16%), lesão ocular (4,16%) e depressão (4,16%).

O Protocolo de tratamento para pacientes portadores de epidermólise bolhosa (2016) aponta que pacientes com EB distrófica, subtipo recessivo (EBDR) pode ter apresentação clínica de leve à severa. Dentre as diversas manifestações, a má absorção dos nutrientes costuma levar à anemia ferropriva, e a desnutrição calórico proteica provoca déficit no desenvolvimento global do paciente com EB. Segundo Fine e Melleiro (2009), a anemia grave, principalmente pela deficiência de ferro, leva a fadiga, falta de ar, pobre cicatrização das feridas e a anorexia. No Congresso DEBRA Internacional (ZERMATT, 2018), foram citados como as possíveis causas da anemia no paciente com Epidermólise Bolhosa: a redução na ingestão alimentar, a redução na absorção intestinal, a perda pelas feridas e pela inflamação crônica. Sugeriu-se como tratamentos a dieta equilibrada, cuidados com as feridas para reduzir as inflamações, reposição com ferro (sendo uma causa frequente de constipação) ou endovenoso, transfusões sanguíneas e eritropoetina endovenosa, sendo esse último um tratamento de alto custo. A indicação de transfusões deve ser realizada baseada no resultado da hemoglobina, sendo  $< 8\text{g/dL}$  = indicação de transfusão sanguínea ou ferro endovenoso. Se a hemoglobina for igual a  $10\text{g/dL}$ , a reposição oral do ferro já seria suficiente. A transfusão de sangue só é sugerida para pacientes com Epidermólise bolhosa simples (EBS) em caso de presença de sintomas, enquanto para os pacientes com EBD e EBJ avaliar a cada 6 meses a 1 ano.

Para tratar possível desnutrição em pacientes com EB, tratamento com suplementos têm sido realizados. No presente estudo, constatou-se que 35% faz uso de suplementos kids (fonte de vitaminas do complexo B, vitaminas A, C e D) e 5% usa

suplemento alimentar líquido desenvolvido para auxílio na cicatrização de feridas, úlceras de decúbito (úlceras de pressão ou escaras).

Como os pacientes com EB na maioria das vezes apresentam limitações em fazer atividades físicas, em decorrência da fragilidade da pele a pequenos traumas, a suplementação alimentar é de muito importante para eles, pois estudos apontam que uma alimentação regrada juntamente com nutrientes específicos beneficia a resposta imunológica quando associados também ao exercício físico (DE ARAUJO *et al.*, 2014; VELDHOFEN, FERREIRA, 2015).

Em situações de baixas concentrações de 25(OH)D, o sistema imunológico favorece o desenvolvimento de células T autorreativas direcionadas contra tecidos do próprio organismo e a síntese de interleucinas pró-inflamatórias (IL-12, interferon gama), predispondo-o a um risco aumentado de desenvolver doenças autoimunes, como o diabetes melito tipo 1, artrite reumatoide, esclerose múltipla, doenças inflamatórias intestinais (HEWISON, 2010).

Estudos têm demonstrado que a deficiência de vitamina D acelera o início do diabetes melito tipo 1 (DM1) (GIULIETTI *et al.*, 2004), deste modo, os resultados obtidos a partir do acompanhamento de pacientes saudáveis durante 30 anos, apontam que a suplementação dietética com vitamina D na infância pode reduzir o risco de desenvolvimento da DM1. Estudos com crianças não portadoras de EB, mostraram que houve redução significativa da prevalência de DM1 em crianças que receberam suplementação de vitamina D diária durante a primeira infância, sendo constatado que as crianças que receberam suplementação entre 7 e 12 meses de idade teve menores chances de desenvolver diabetes tipo 1 mais tarde do que as que foram suplementadas entre 0 e 6 meses de idade (ZIPITIS e AKOBENG, 2008). Não há na literatura pesquisas que correlacionem a deficiência de Vitamina D e a diabetes em pacientes com EB.

Para os pacientes com EB, uma rápida cicatrização das feridas é de suma importância afim de evitar infecções, deste modo, uma diminuição do risco de DM1, poderia inclusive facilitar o tratamento destes pacientes, já que pessoas hiperglicêmicas apresentam dificuldade de cicatrização.

**Tabela 8.** Antecedentes médicos dos pacientes portadores de Epidermólise bolhosa (EB) participantes do estudo.

Características		n=20
		n (%)
Atopia	Sim	5 (25)
	Não	15 (75)
Anemia ferropriva	Sim	18 (90)
	Não	2 (10)
Cardiopatia	Sim	2 (10)
	Não	18 (90)
Crise convulsiva	Sim	2 (10)
	Não	18 (90)
Diabetes mellitus	Sim	3 (15)
	Não	17 (85)
Doenças reumáticas	Sim	3 (15)
	Não	17 (85)
Hipertensão arterial	Sim	3 (15)
	Não	17 (85)
Nefropatias	Sim	3 (15)
	Não	17 (85)
Tireoidopatias	Sim	3 (15)
	Não	17 (85)
Reação medicamentosa	Sim	1 (5)
	Não	19 (95)
Número de medicamentos utilizados	Nenhum	0
	1	3 (15)
	2	3 (15)
	3	3 (15)
	4	3 (15)
	5	3 (15)
	mais de 5	5 (25)

Apenas um paciente relatou reação a medicamentos à base de dipirona. Não há na literatura dados sobre reações alérgicas a medicamentos em pacientes com EB. Quanto à utilização de medicamentos, todos fazem uso de algum remédio, principalmente analgésicos, antitérmicos, antibióticos e vitaminas. Quanto ao número de medicamentos, 25% dos pacientes faz o uso de mais de cinco medicamentos, enquanto 30% utiliza entre 1 a 2 medicamentos e 30% usa de 3 a 4 medicamentos, diariamente.

Dentre os medicamentos comumente utilizados entre os pacientes que utilizam mais de cinco medicamentos dia<sup>-1</sup>, foram relatos: ranitidina, analgésicos, suplementação para Ferro (diversos princípios ativos), PEG 4000, antialérgico, dexpantenol, suplementos vitamínicos, suplemento rico em proteína e em nutrientes específicos que

ajudam no processo de cicatrização de feridas. Há um paciente que faz uso de morfina, de quatro em quatro horas.

Os anti-inflamatórios não esteroidais (AINEs), frequentemente prescritos na prática médica como analgesia, antipirético e anti-inflamatório, são uma das classes de medicamentos mais utilizadas em todo o mundo, sendo os consumidores mais frequentes os indivíduos acometidos por dores crônicas, geralmente associadas a doenças reumatológicas (BATLOUNI, 2010). Como o tratamento da EB é paliativo, a utilização de analgésicos é uma das recomendações mais comuns (AMARAL *et al.*, 2014). Em decorrência das dores provocadas na manipulação dos pacientes, principalmente durante o banho e troca de curativos, recomenda-se o uso de medicamentos antes de tais procedimentos, de acordo com o tipo de dor e idade do paciente (CORREA *et al.*, 2016).

Com o uso cotidiano destes AINEs pelos pacientes de EB, principalmente a dipirona e o paracetamol, há uma preocupação quanto a seus efeitos, visto que podem aumentar as chances de desenvolver alguma toxicidade e morbidade. Segundo Lucas *et al.* (2019) as classes de AINEs, seletivos e não seletivos, interferem diretamente na função renal, devido à inibição das prostaglandinas, podendo causar desde distúrbios leves e transitórios até doença renal crônica, deste modo, a indicação dessa classe de medicamentos deve ser bem avaliada, sempre verificando o risco-benefício, além de levar em consideração o paciente em questão e os potenciais efeitos ocasionados por seu uso. Já em pacientes sem doenças renais, jovens e sem comorbidades não apresentam grandes malefícios.

As dores que se manifestam durante a higienização (banho e troca de curativos) foram o principal motivo de queixas da maioria (75%) dos pacientes. A dor é constante na vida da maioria dos pacientes com EB, podendo ser citadas como as principais fontes de dores agudas: as bolhas e/ou feridas, refluxo gastro-esofágico, dentes, úlceras nas corneas, fissuras anais e tarefas diárias como se vestir e tomar banho. Diversas anormalidades dentárias têm sido associadas aos diferentes tipos de EB, são elas: anodontia, hipoplasia de esmalte, dentes neonatais, atraso na erupção dos dentes e lesões graves de cárie dental (GOMES *et al.*, 2012). Enquanto a dor crônica é em decorrência de contraturas, constipação e osteoporose (VAN SCHEPPINGEN *et al.*, 2008; WATTERSON *et al.*, 2004; FREEMAN *et al.*, 2008).

A constipação intestinal crônica funcional (CICF) é uma entidade clínica prevalente na população infantil nas diversas faixas etárias, podendo levar a distúrbios



biopsicossociais e gerar sofrimento não somente à criança, como a toda a família, e, muitas vezes, no ambiente escolar (GOMES *et al.*, 2011).

Dos pacientes avaliados nesta pesquisa, um percentual de 15% mencionou a constipação como uma dificuldade frequente e relataram utilizar o Polietilenoglicol 4000 (PEG 4000) para tratar tal problema. Este medicamento exerce uma ação osmótica, sendo a formulação 4000 a mais higroscópica. O PEG 4000 propicia um aumento do conteúdo de água das fezes, sem ser degradado pelas bactérias intestinais (GOMES *et al.*, 2011). A adição de eletrólitos pode ser feita ao medicamento com o objetivo de corrigir as possíveis perdas hidroeletrólíticas fecais (PASHANKAR e BISHOP, 2001).

Os estudos para determinação das doses terapêuticas do PEG, quando utilizado em longo período, realizados em crianças a partir de seis meses de idade, demonstraram que a dose de manutenção, para o PEG 4000 é de 0,32 a 0,76g/kg/dia, média de 0,5g/kg/dia (DUPONT *et al.*, 2006).

Outra queixa relatada foi o prurido constante nas feridas, o que dificulta o dormir e o sentar. Um dos pacientes mencionou que seu maior incômodo é uma ferida no pé que não cicatriza há cerca de três anos.

Atualmente, há no mercado diversas opções de tratamento tópico para serem utilizados nas lesões cutâneas, como por exemplo: hidrogel, lipidocoloide, placas de silicone (mais indicados para feridas secas ou levemente exsudativas), alginato, hidrofibra, espumas de silicone (mais indicadas para as lesões exsudativas), hidrofibra com prata, pomadas antibióticas e antibioticoterapia parenteral guiada por cultura. A hidrofibra mostrou-se mais absorvente que o alginato, sendo indicado para feridas com alguma exsudação, aparentemente proporcionou melhor controle da dor, do sangramento e da hipotermia, além de não necessitar de trocas diárias, podendo permanecer na ferida por até duas semanas. Enquanto a espuma de silicone, dependendo da quantidade de exsudato, pode permanecer até 7 dias, porém requer troca contínua do curativo secundário. Não existe um curativo ideal e a escolha deve ser individualizada e baseada nas características de cada lesão, idade do paciente e recursos disponíveis (CORREA *et al.*, 2016).

O alto custo com o tratamento das feridas foi uma das grandes dificuldades relatadas pelos pais dos pacientes com EB deste estudo. Há uma grande diversidade de marcas no mercado, com diferenças nos preços, por exemplo, uma caixa de determinada marca, contendo 5 unidades de curativo absorvível com 10% de alginato de cálcio, custa

R\$ 883,50. Enquanto, curativos absorventes modificados de outra marca custam R\$ 16,25 (unidade), já um curativo com hidrogel custa R\$ 107,90 (unidade).

Outros pacientes da pesquisa mencionaram as bolhas localizadas na boca, como o maior desconforto. Feridas consequentes à ativação de herpes labial são comuns em EBD e estão associadas à baixa ingestão de nutrientes. A restrição da abertura da boca pode ocorrer por complicações secundárias na cicatrização das bolhas e lesões, como a microstomia (HAYNES, 2006). Enquanto a anquiloglossia ocorre, principalmente, nas formas de EBD graves, dificultando a movimentação da língua, deglutição e fonação devido o frênulo lingual curto. Outra complicação são as infecções dentais que ocorrem principalmente nas EBJ e na EBD graves, que dificultam e limitam a alimentação e mastigação do paciente devido à dor ao se alimentar (ZIDORIO *et al.*, 2015).

Para estes pacientes, segundo a AMPAPEB (2005), recomenda-se que sejam utilizados na alimentação alimentos macios e pastosos, ricos em fibras, para evitar traumas e incômodos durante a ingestão, além de muitos líquidos, em decorrência da perda constante de secreções através da pele, resultando em bolhas e que leva o organismo ao déficit de proteínas. Servem também para minimizar os efeitos da constipação intestinal, que provoca muitas dores decorrentes da formação de bolhas em torno da região anal, levando a uma maior retenção fecal e agravamento da constipação, ou ainda pode resultar em morte pela perfuração do cólon e peritonite (FINE *et al.*, 2009).

Apesar de 50% dos pacientes não apresentarem parentesco entre os pais, em 60% dos casos havia relato de familiares com a doença. O grau de parentesco, na maioria 58,3% (n=7) dos casos, são primos paternos, de 1º e 3º grau. Em 33,3% (n=4) dos casos, os antecedentes familiares são primos maternos. Um (8,37%) dos pacientes não informou se o parentesco era materno ou paterno.

Apesar da EB ser uma doença de caráter genético e hereditário (FERREIRA e BOCCARA, 2014), apresentando comumente padrão de hereditariedade recessivo ou dominante, esta doença também pode ser o resultado de mutações gênicas espontâneas, sem histórico familiar (HAYNES, 2006).

**Tabela 9.** História médica e número de procedimentos cirúrgicos em pacientes portadores de Epidermólise bolhosa participantes do estudo.

Características	n=20
-----------------	------

		n (%)
Já realizou exame para medição de Vitamina D-25 (OH)	Sim	7 (35)
	Não	13 (65)
Faz uso da vitamina D	Sim	10 (50)
	Não	10 (50)
Faz uso de suplementação com cálcio	Sim	8 (40)
	Não	12 (60)
Antecedentes familiares	Sim	12 (60)
	Não	8 (40)
Subtipo de Epidermólise bolhosa	Simples (EBS)	7 (35)
	Juncional (EBJ)	0 (0)
	Distrófica (EBD)	13 (65)
	Síndrome de kindler (SK)	0 (0)
Nº de procedimentos cirúrgicos em decorrência da EB	nenhum	15 (75)
	1	5 (25)
	2	0 (0)
	3	0 (0)
	mais de 3	0 (0)

Fonte: o autor

A EB se classifica em quatro subtipos, são eles: epidermólise bolhosa simples (EBS), epidermólise bolhosa juncional (EBJ), epidermólise bolhosa distrófica (EBD) e a síndrome de kindler (SK). De acordo com o modo hereditário de transmissão da doença a EB se classifica em autossômico dominante ou autossômico recessivo, sendo a primeira forma geralmente a mais grave (FINE *et al.* 2008; FINE 2010). Neste estudo, a maioria dos pacientes é portador da EB distrófica (65%), enquanto a EB simples foi registrada em 35% dos casos (Tabela 9). O número total de pacientes portadores de EBS são do gênero feminino, enquanto para a EBD, houve uma predominância do gênero masculino (80%). No entanto, por ser uma doença rara, sua ocorrência na população não é conhecida com precisão. Em alguns estudos, em relação à raça e sexo não é observado diferença entre as distintas classificações, atingindo ambos os sexos de forma igual (GRUSKAY, 1988; ANGELO, *et al.*, 2012).

Nenhum participante da pesquisa apresenta Epidermólise bolhosa juncional (EBJ) ou Síndrome de kindler (SK) (Tabela 9). Possivelmente, pelo fato de a EBJ ser a forma mais rara de EB. Ademais, em decorrência da gravidade da sintomatologia,

principalmente a sepse e a insuficiência respiratória, a maioria dos óbitos ocorre no primeiro ano de vida (SAÍÑEZ-GONZÁLEZ *et al.*, 2009).

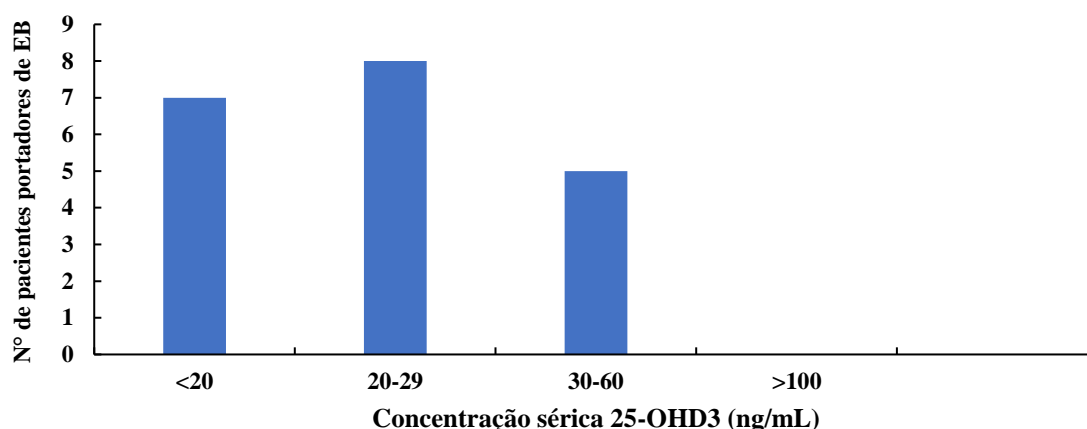
Apesar de procedimentos cirúrgicos serem comuns em pacientes portadores de EB, no grupo de pacientes estudados, a maioria (75%) não foi submetida a cirurgias. Uma porcentagem de 25% dos pacientes já foram submetidos a um (1) procedimento cirúrgico, sendo que a maior parte passaram por Esofagotomia, enquanto os demais, fizeram cirurgia para corrigir deformidades nas mãos.

Entre as complicações da EB, a estenose de esôfago é um sintoma secundário a cicatrização de feridas associado a disfagia, resultando em limitações até na deglutição de líquidos (HAYNES, 2006).

## 4.2 Níveis de vitamina D e fatores associados a deficiência

No presente estudo, 65% dos pacientes afirmaram não terem realizado exame para dosagem da Vitamina D-25 (OH) até a sua participação na pesquisa. Em relação ao uso de suplementação com a referida vitamina, 50% faz a utilização, apesar de alguns terem afirmado a inexistência de realização de exame. Enquanto para o uso de cálcio, 40 % dos pacientes fazia suplementação (Tabela 9).

Em relação aos níveis de vitamina D, 35% dos pacientes apresentaram níveis abaixo de 20 ng/mL, enquanto 40% tiveram os valores entre 20-29 ng/mL. Em apenas 25% dos casos os níveis séricos de vitamina D-25 (OH) D estão na faixa de 30-60 ng/mL (Figura 14).



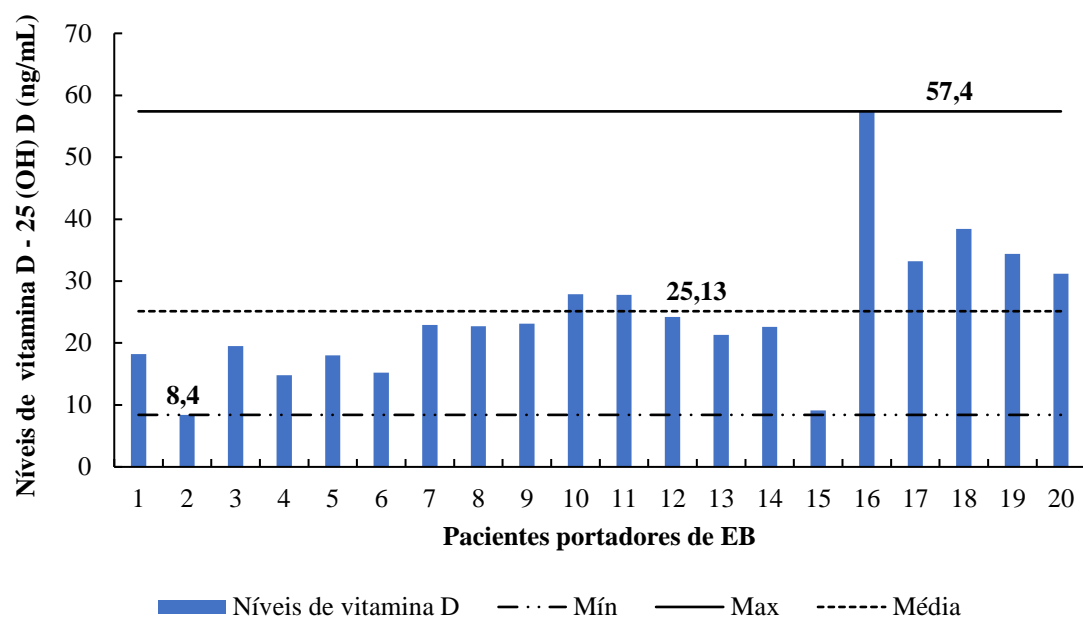
**Figura 14.** Número de pacientes portadores de Epidermólise bolhosa (EB) em relação à concentração sérica de vitamina D-25 (OH) D de cada nível, de acordo com os valores referência.

Segundo a Sociedade Brasileira de Patologia Clínica/Medicina Laboratorial e da Sociedade Brasileira de Endocrinologia e Metabologia níveis de vitamina D-25 (OH) D acima de 20 ng/mL é o valor desejável para população saudável (até 60 anos), entre 30 e 60 ng/mL é o valor recomendado para grupos de risco: gestantes e lactantes, pacientes com restrições à exposição solar, indivíduos com osteomalácia, raquitismo, osteoporose, hiperparatireoidismo, pacientes acometidos por fraturas ou quedas recorrentes, com doenças autoimunes, doença renal crônica, síndromes de má absorção – como após cirurgia bariátrica e doença inflamatória intestinal- e sob uso de medicamentos que possam interferir com a formação e degradação da vitamina D – como terapia antirretroviral, glicocorticoides e anticonvulsivantes. Acima de 100 ng/mL: risco de toxicidade e hipercalcemia (FERREIRA *et al.*, 2017).

Deste modo, correlacionando com os valores referência, apenas cinco pacientes apresentaram níveis adequados de vitamina D. O nível mínimo encontrado foi 8,4 ng/mL e o máximo foi de 57,4 ng/mL (Figura 15). O valor médio foi de 25,16 ng/mL de vitamina D-25 (OH) D, abaixo do recomendado para pacientes do grupo de riscos.

A produção de vitamina D se dá a partir do 7-deidrocolesterol presente na derme e epiderme, após exposição aos raios ultravioleta UV (ALVES *et al.*, 2013).

Possivelmente, pelo fato de apresentarem quadro cutâneo que os impedem de se expor ao sol e pela desnutrição associada aos portadores de EB, estes pacientes compõem uma população sujeita a apresentar hipovitaminose D, considerando que a falta de exposição aos raios ultravioletas solares é um dos principais fatores de risco para tal problema (PREMAOR e FURLANETTO, 2006).



**Figura 15.** Níveis de vitamina D-25 (OH) D do grupo de pacientes portadores de Epidermólise bolhosa (EB) que participou da pesquisa.

Os dados referentes à média de idade, gênero e níveis de vitamina D de pacientes que fazem ou não a suplementação com Vitamina D estão apresentados na Tabela 10.

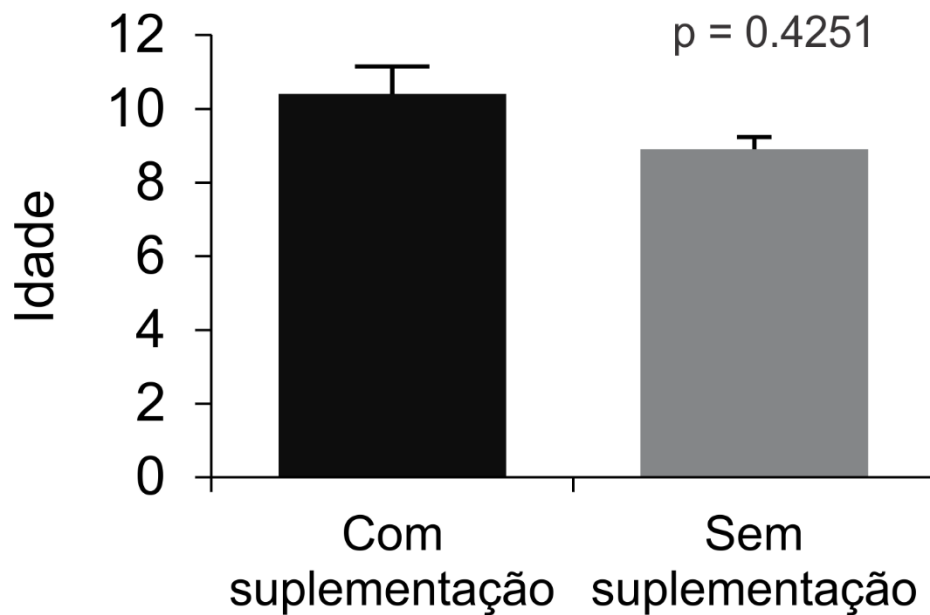
**Tabela 10.** Média de idade, gênero e níveis de Vitamina D de pacientes que faz ou não a suplementação com Vitamina D, Vitória da Conquista, BA, 2019.

Características	Com suplementação	Sem suplementação	P
Média de idade (anos±EP)	10,4 ± 2,2	8,9 ± 1,68	ns <sup>#</sup>
Gênero feminino (%)	50,00	70,00	<0,05*
Gênero Masculino (%)	50,00	30,00	<0,05*
Níveis de Vitamina D (ng/mL±EP)	30,23 ± 3,62	18,08 ± 2,33	<0,05 <sup>#</sup>

<sup>#</sup>=Teste T Mann-Whitney, \*=Chi-quadrado, ns = não significativo, EP = erro padrão.

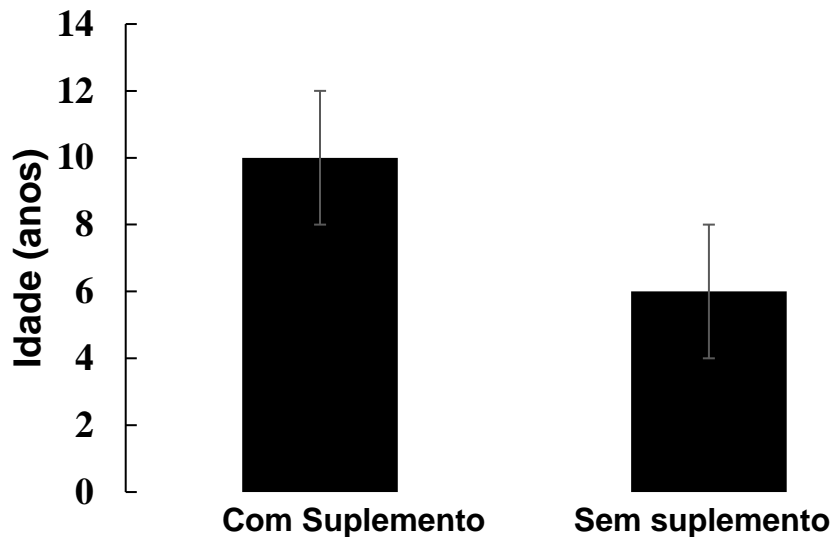
Não foram encontradas diferenças significativas ( $p = 0,4251$ ) para a média de idade, entre os pacientes que faziam a suplementação e os que não faziam uso de suplementação (Figura 16). A idade variou entre 2 e 20 anos para o grupo de pacientes que faz uso de suplementação com média de 10.4 anos e com erro padrão de 2.2 anos, enquanto no grupo com ausência de suplementação com vitamina D a idade mínima e a

máxima foram respectivamente de 5 e de 20 anos, com média de 8.4 anos e erro padrão de 1.68 anos.



**Figura 16.** Comparação da média de idade + erro padrão de pacientes que utilizam ou não a suplementação com Vitamina D, Vitória da Conquista, Ba, 2019., (p=0.4251).

Ao analisar a mediana da idade de pacientes em relação ao uso de suplementação com vitamina D, verificou-se diferença significativa ( $p=0,0040$ ) entre os grupos estudados, como pode-se observar na figura 16.

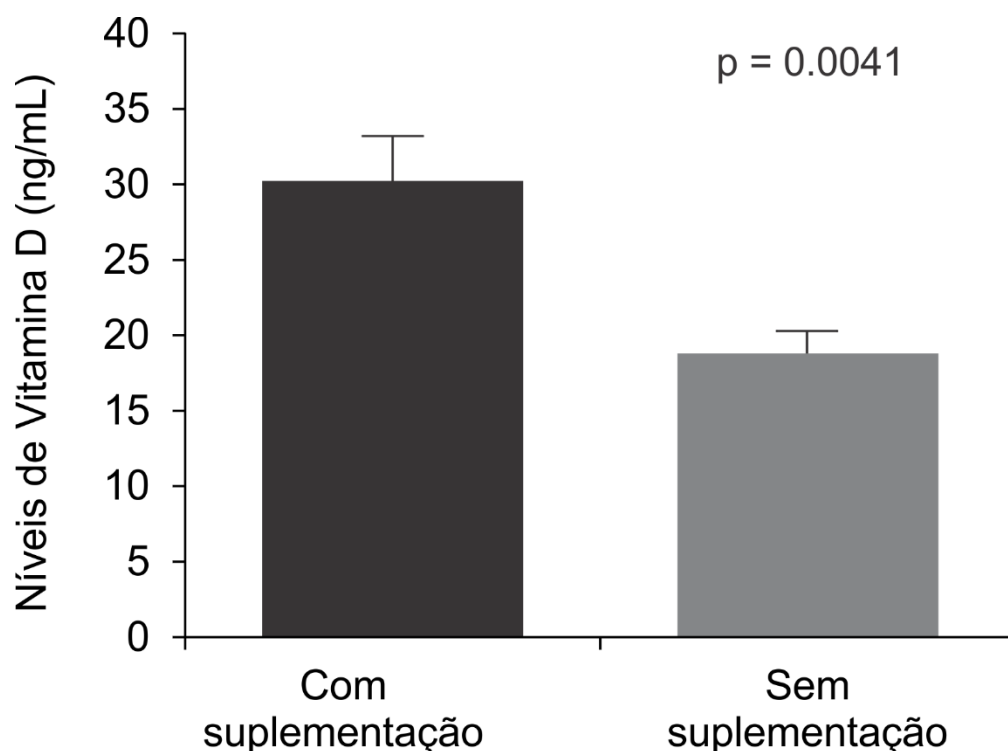


**Figura 17.** Comparação da mediana de idade + erro padrão de pacientes que utilizam ou não a suplementação com Vitamina D, Vitória da Conquista, Ba, 2019., ( $p=0,0040$ ).

Para o gênero e os níveis de vitamina D, verificou-se diferença estatística entre os dois grupos de pacientes estudados (Tabela 10).

Os maiores níveis séricos foram registrados em pacientes que usam suplemento de vitamina D, com média de 30,23 ng/mL, mínimo e máximo de 18,2 e 57,4 ng/mL, respectivamente. Para o grupo que não utiliza suplemento de vitamina D, foi verificada uma média de 18,08 ng/mL e valores mínimos de 8,4 e máximos de 31,2 ng/mL (Figura 18).





**Figura 18.** Comparação da média dos níveis de vitamina D + erro padrão de pacientes que utilizam ou não a suplementação com Vitamina D, Vitória da Conquista, Ba, 2019., (p=0,0041).

Estas informações sugerem a importância de suplementação com esta vitamina, visto que pacientes portadores de EB não podem se expor à radiação solar, principal fonte de vitamina D.

Outras complicações surgem ao paciente com EB, em decorrência da hipovitaminose D, uma vez que a  $1,25(\text{OH})_2\text{D}$  apresenta importante papel imunorregulatório autócrino em várias células do sistema imunológico, tais como  $\text{CD4}^+$ ,  $\text{CD8}^+$ , linfócitos T e células apresentadoras de antígenos. Atua na modulação da autoimunidade, mantendo equilíbrio entre as respostas Th1 (celular) e Th2 (humoral), além de participar da regulação da diferenciação das células precursoras em células mais especializadas do sistema monocítico-macrofágico e no estímulo à expressão dos genes que codificam a catelicidina e a  $\alpha$  e  $\beta$ -defensinas (HEWISON, 2010).

Além disto, a vitamina D está associada a diversos processos metabólicos, como manter níveis séricos e extracelulares de cálcio constantes, assim como o metabolismo do fósforo. Deste modo, o baixo consumo de cálcio e vitamina D em períodos de crescimento

pode causar retardo de crescimento e anormalidades ósseas, aumentando o risco de fraturas na vida adulta (BISCHOFF-FERRARI, 2006).

O sistema imunológico é ativado por peptídeos antimicrobianos (PAMs), que atuam como potentes substâncias controladoras de infecções patogênicas (IZADPANAH e GALLO, 2005). Destes, pode-se citar a catelicidina (hCAP18), uma proteína antimicrobiana presente em células epiteliais humanas, com indícios de atuação no reparo tecidual, fechamento de ferida, bem como demonstra atividade antimicrobiana, antiviral e antifúngica direta em casos de infecção da pele (CARRETERO et al., 2008; VAN DER DOES et al., 2005).

Como a catelicidina é regulada pela vitamina D (GOMBART et al., 2005), em pacientes portadores de Epidermólise bolhosa, pode ocorrer redução na produção de catelicidina em decorrência da limitação destes pacientes em se expor à luz solar, resultando na diminuição das defesas antimicrobianas (BRUCKNER et al., 2011).

O nível ideal de vitamina D necessário para garantir o bom funcionamento do sistema imunológico ainda não está definido. Provavelmente, esse valor deve ser diferente daquele necessário para prevenir a deficiência de vitamina D ou manter a homeostase do cálcio (CANTORNA e MAHON, 2004).

Quanto ao gênero, foi verificada diferenças significativas para os pacientes do gênero feminino e masculino ( $\chi^2 = 8,333$ ;  $p=0,0061$ ) que faziam ou não a suplementação com Vitamina D. Dentre os pacientes que faziam suplementação, metade era do gênero masculino e a outra metade do gênero feminino. Quanto ao grupo que não fazia a suplementação com Vitamina D, 70% dos pacientes são mulheres e 30% são de homens.

## **5. CONCLUSÃO**

Os melhores níveis de Vitamina D nas crianças do grupo de 2 e 3 anos reflete a importância do acompanhamento regular que vem sendo prestado a elas, desde o seu nascimento, diferentemente daquelas que chegaram ao serviço numa idade mais tardia. Deste modo, os pacientes com EB necessitam de acompanhamento, devendo ser realizados exames frequentes para as dosagens de vitamina D, com recomendação de suplementação diária desta vitamina. No entanto, como a maioria dos pacientes são de famílias carentes e o tratamento tem um elevado custo, a maior dificuldade enfrentada por eles será o acesso à suplementação, visto que, em muitos casos, não há regularidade na distribuição dos suplementos pela rede gratuita.

## 6. REFERÊNCIAS

1. Alves M, Bastosa M, Leitão FB, Marques BG, Ribeiro GBE, Carrilho F. Vitamina D— importância da avaliação laboratorial. *Rev Port Endocrinol Diabetes Metab.* 2013; 8(1):32–39.
2. Alves P, Dias L, Lisboa D, Vieira GM, Melo, GAS, Campos LR, Siqueira MM, Silva RA, Silva RC, Nascimento YQ. Doenças raras: Epidermólise Bolhosa e a necessidade de informação. *Convenit Internacional 31 (Convenit Internacional coepta 2) set-dez 2019.*
3. Van Der Does AM, Bergman PB, Agerberth L, Lindbom J. *Leukoc Biol.* 2012, 92, 735.
4. Amaral, AP, Andrade APR, Barbosa JAG. Epidermólise bolhosa: cuidados de enfermagem e orientações ao portador. *Revista Tecer.* 2014. 7 (13):133-143.
5. Associação de Familiares, Amigos e Portadores de Epidermólise Bolhosa da Bahia (AFAPEB-BA). Bahia, 2018. Dados recebidos após solicitação à AFAPEB-BA, 10/12/2018.
6. Associação Mineira dos Parentes, Amigos e Portadores de Epidermólise Bolhosa – AMPAPEB. Minas Gerais, 2005. Disponível em: [www.ampapeb.com](http://www.ampapeb.com) Acesso em: janeiro 2017.
7. Aubert J, Berenguer L, Cofré MJ, Leyton C, González A, Sepúlveda R. Explorando la participación ocupacional en niños con epidermolisis bullosa integrados al sistema educacional chileno. *Revista Chilena de Terapia Ocupacional.* 2013;13(1):81-91.
8. Barbosa JAG, Amaral AP do, Andrade APR. Epidermólise bolhosa: cuidados de enfermagem e orientações ao portador. *Revista Tecer.* 2015;7(13):133-42.
9. Barros IR, Raskin S, Ferrari LP. Epidermólise Bolhosa Distrófica: Relato de um Caso Brasileiro. *Rev Estud Biol* 2004; 26(57):25-30.
10. Bernardis C, Box R. Surgery of the Hand in Recessive Dystrophic Epidermolysis Bullosa. *Dermatol Clin.* 2010;(28):335-341.

11. Bischoff-Ferrari H. Estimation of optimal serum concentrations of 25-hydroxyvitamin D for multiple health outcomes. *Am J Clin Nutr.* 2006;(84):18–28.
12. Bolland R. Role of vitamin D in skeletal muscle function. *Endocr Rev* 1986;(7):434-48.
13. Bolland R, De Boland AR, Ritz E, Hasselbach W. Effect of 1,25-dihydroxicholecalciferol on sarcoplasmic reticulum calcium transport in strontium fed rats. *Calcif Tissue Int* 1983;(35):190.
14. Bolling MC, Lemmink HH, Jansen GH, Jonkman MF. Mutations in KRT5 and KRT14 cause Epidermolise bullosa simplex in 75% of the patients. *Br J Dermatol.* 2011; (164):637-644.
15. Boonchaya-Anant P, Holick Mf, Apovian Cm. Serum 25- hydroxyvitamin D levels and metabolic health status in extremely obese individuals. *Obes J.* 2014;22(12):2539–43.
16. Braga-Silva J, Gerhardt S. Epidermólise bolhosa distrófica: aspectos dermatológicos e cirúrgicos. *Revista da AMRIGS.* 2014; 58(1):65-68.
17. Bruckner AL, Bedocs E, Keiser JY, Tang C, Doernbrack HA, Arbuckle S, Berman K, Kent LK, Bachrach J. *Am. Acad. Dermatol.* 2011; (65):1001.
18. Burgeson RE, Type VII collagen, anchoring fibrils, and epidermolysis bullosa. *J Invest Dermatol,* 1993; 101(3):252-5.
19. Cantorna MT, Mahon B. Mounting evidence for vitamin D as an environmental factor affecting autoimmune disease prevalence. *Exp Bio Med (Maywood)* 2004;229(11):1136-42.
20. Christiano AM, Greenspan DS, Hoffman GG, Zhang X, Tamai Y, Lin AN, Dietz HC, Hovnanian A, Uitto J. A missense mutation in type VII collagen in two affected siblings with recessive dystrophic epidermolysis bullosa. *Nat Genet,* 1993; 4(1):62-6.

- 21.Christiano AM, Hoffman GG, Honet LCC, et al. Structural organization of the human type VII collagen gene (COL7A1), composed of more exons than any previously characterized gene. *Genomics* 1994; (21):169-79.
- 22.Corrêa FB, Coltro OS, Farina Junior JA. Tratamento geral e das feridas na epidermólise bolhosa hereditária: indicação e experiência usando curativo de hidrofibra com prata. *Rev. Bras. Cir. Plást.* 2016;31(4):565-572.
- 23.Couto CS, Gouveia C, Miguéns C, Marques R. Guia prático na abordagem ao doente com Epidermólise Bolhosa.Portugal, 2017. Disponível:< [www.debra.pt](http://www.debra.pt)> Acesso em:10/01/2019.
- 24.Cuesta C, Blow T, Tranter S. Epidermolysis bullosa: a rare challenge for peritoneal dialysis nurses. *Renal Soc Australasia J.* 2013; 9(1):41-47.
- 25.Dabai NS, Pramyothin P, Holick MF. The effect of ultraviolet radiation from a novel portable flourescent lamp on serum 25- hydroxyvitamin D3 Levels in healthy adults with Fitzpatrick skin types II and III. *Photodermatol Photoimmunol Photomed.*2012; 28(6):307–11.
- 26.Daly RM, Gagnon C, Lu ZX, et al. Prevalence of vitamin D deficiency and its determinants in Australian adults aged 25 years and older: a national, population-based study. *Clin Endocrinol.* 2012; (77):26–35.
- 27.Das B, Sahoo S. Dystrophic Epidermolysis Bullosa. *Journal of Perinatology*, 2004; 24(1): 41-47.
- 28.Dawson-Hughes B, Harris SS, Dallal GE. Plasma calcidiol, season, and serum parathyroid hormone concentrations in healthy elderly men and women. *Am J Clin Nutr* 1997;(65):67-71.
- 29.Debra BRASIL. Disponível em: <http://debrabrasil.com.br/o-que-e-eb/>. Acesso em 20/04/2019.
- 30.Denyer, J. Wound management for children with epidermolysis bullosa. *Dermatol Clin.* 2010; 28(2):257-64.

- 31.El Hachem M, Zambruno G, Bourdon-Lanoy E, Ciasulli A, Buisson C, Hadj-Rabia S. et al. Multicentre consensus recommendations for skin care in inherited epidermolysis bullosa. *Orphanet J Rare Dis.* 2014;(9):76.
- 32.Ekwaru JP, Zwicker JD, Holick MF, Giovannucci E, Veugeliers PJ. The importance of body weight for the dose response relationship of oral vitamin D supplementation and serum 25-hydroxyvitamin D in healthy volunteers. *PLoS One.* 2014; 520.
- 33.Eurodiab study group. Vitamin D supplement in early childhood and risk for type I (insulin-dependent) diabetes mellitus. *Diabetologia* 1999; 42(1):51-4.
- 34.Falabella AF, Schachner L, Valencia IC et al. The use of tissue-engineered skin (Apligraf) to treat a newborn with Epidermolysis bullosa. *Arch Dermatol.* 1999; (135):1219-1222.
- 35.Ferreira DDA, Boccara MADP. Assistência de Enfermagem em Epidermólise Bolhosa: Revisão Integrativa da Literatura. *REENVAP.* 2014;1(5):9-20.
- 36.Fine JD. Inherited epidermolysis bullosa. *Orphanet J Rare Dis.* 2010; (28):5-12.
- 37.Fine JD, Eady RA, Bauer EA, Bauer JW, Bruckner-Tuderman L, Heagerty A et al. The classification of inherited epidermolysis bullosa (EB): report of the third international consensus meeting on diagnosis and classification of EB. *J Am Acad Dermatol* 2008;(58):931-50.
- 38.Fine JD, Johnson LB. Pseudosyndactyly and musculoskeletal contractures in inherited epidermolysis bullosa: experience of the National Epidermolysis Bullosa Registry, 1986-2002. *J. Hand Surg Br.* 2005. 30(1):14-22.
- 39.Fine JD, Johnson LB, Suchindran C, Moshell A, Gedde-Dahl T. The epidemiology of inherited EB: findings within American, Canadian, and European study populations. In: Fine JD, Bauer EA, McGuire J, Moshell A, eds. *Epidermolysis Bullosa: Clinical, Epidemiologic, and Laboratory Advances, and the Findings of the National Epidermolysis Bullosa Registry.* Baltimore: Johns Hopkins University Press; 1999. p. 101-13.
- 40.Fine JD, Hintner H. Vienna: Springer; 2009.

- 41.Fine, Jd. Inherited epidermolysis bullosa. Orphanet Journal of Rare Diseases 2010, (5):12.
- 42.Fonseca V, Mohiuddin J, Weerakoon J, Boss M, Mikhailidis DP, Dandona P. Plasma creatinine and creatinine clearance in nutritional osteomalacia. Lancet 1984;(1):1093-5.
- 43.Giulietti A, Gysemans C, Stoffels K, Van Etten E, Decallonne B, Overbergh L. Vitamin D deficiency in early life accelerates Type 1 diabetes in non-obese diabetic mice. Diabetologia 2004; 47(3):451-62.
- 44.Gordon CM, Williams AL, Feldman HA, May J, Sinclair L, Vasquez A, Cox JE. Treatment of hypovitaminosis D in infants and toddlers. J Clin Endocrinol Metab. 2008;93(7):2716–21.
- 45.Gras MP, Verrecchia F, Uitto J, Mauviel A. Downregulation of human type VII collagen (COL7A1) promoter activity by dexamethasone. Experimental Dermatology, 2001; 10(1): 28-34.
- 46.Heaney RP, Davies KM, Chen TC, Holick MF, Barger-Lux MJ. Human serum 25-hydroxycholecalciferol response to extended oral dosing with cholecalciferol. Am J Clin Nutr. 2003;(77):204–10.
- 47.Hernandez-Martin A, Torrelo A. Epidermolisis ampollosas hereditarias: del diagnostico a la realidad. Actas Dermosifiliogr. 2010;101(6):495–505.
- 48.Hernández-Martín A, Torrelo A. Epidermólisis ampollosas hereditarias: del diagnóstico a la realidade. Actas Dermosifiliogr. 2010;101 (6):495-505.
- 49.Hettiaratchy S, Papini R. Initial management of a major burn: II-assessment and resuscitation. BMJ. 2004;329(7457):101-3.
- 50.Hewison M. Vitamin D and the intracrinology of innate immunity. Mol Cell Endocrinol. 2010;321(2):103-11.
- 51.Hewison M. Vitamin D and the immune system: new perspectives on an old theme. Endocrinol Metab Clin North Am. 2010;39(2):365-79.



- 52.Hilal L, Rochat A, Duquesnoy P, Blanchet-Bardon C, Wechsler J, Martin N, Christiano A.M, Barrandon Y, Uitto J, Goossens M et al. A homozygous insertion deletion in the type VII collagen gene (COL7A1) in Hallopeau-Siemens dystrophic epidermolysis bullosa. *Nat Genet*, 1993. 5(3):287-93.
- 53.Holick MF. Resurrection of Vitamin D deficiency and rickets. *J Clin Invest*. 2006;(116):2062-72.
- 54.Holick MF. Vitamin D: Photobiology, metabolism, and clinical applications. In: de Groot LC, ed. *Endocrinology*, 1995; 990-1011.
- 55.Holick MF, Binkley NC, Bischoff-Ferrari HA, Gordon CM, Hanley DA, Heaney RP, Murad MH, Weaver CM. Evaluation, treatment, and prevention of vitamin D deficiency: an Endocrine Society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab*. 2011;96(7):1911–30.
- 56.Hollis BW, Johnson D, Hulsey TC, Ebeling M, Wagner. Vitamin D supplementation during pregnancy: double-blind, randomized clinical trial of safety and effectiveness. *J Bone Miner Res*. 2011;26(10):2341–57.
- 57.Holick MF. Sunlight and vitamin D for bone health and prevention of autoimmune diseases, cancers and cardiovascular disease. *Am J Clin Nutr*. 2004;(80):1678-88.
- 58.Hubbard L et al. The challenges of meeting nutritional requirements in children and adults with epidermolysis bullosa: proceedings of a multidisciplinary team study day. *Clinical and Experimental Dermatology*, 2011; (1):23-35.
- 59.Intong LR, Murrell DF. Inherited epidermolysis bullosa: new diagnostic criteria and classification. *Clin Dermatol*. 2012;30(1):70-7.
- 60.IOM (Institute of Medicine) Dietary reference intakes for calcium and vitamin D. Committee to Review Dietary Reference Intakes for Calcium and Vitamin D Washington DC: The National Academies Press Institute of Medicine 2011.
- 61.Izadpanah RL, Gallo JAM. *Acad. Dermatol*. 2005;(52):381.

62. Jones BJ, Twomey PJ. Issues with vitamin D in routine clinical practice. *Rheumatology* 2008; (47):1267-68.
63. Kinyamu HK, Gallagher JC, Balhorn KE, Petranick KM, Rafferty KA. Serum vitamin D metabolites and calcium absorption in normal young and elderly free-living women and in women living in nursing homes. *Am J Clin Nutr* 1997;(65):790-7.
64. Kumar J, Muntner P, Kaskel FJ, Hailpern SM. Prevalence and associations of 25-hydroxyvitamin D deficiency in US children: NHANES 2001-2004. *Pediatrics*. 2009;124(3):362–70.
65. Ladd A, Kiebele A, Gibbons S. Surgical treatment and postoperative splinting of recessive dystrophic epidermolysis bullosa. *J Hand Surg.* 1996;21(5):888-97.
66. Leclerc-Mercier S. et al. Histopathological diagnosis of inherited epidermolysis bullosa. *Ann Dermatol Venereo.* 2011;138(11):782-787.
67. Levine MA. Normal Mineral homeostasis – Interplay of Parathyroid Hormone and Vitamin D. In: Hochberg Z, ed. *Vitamin D and Rickets*. Basel: Karger, 2003;(6):14-33.
68. Lipps P. Which circulating level of 25-hydroxyvitamin D is appropriate. *J Steroid Biochem Mol Biol* 2004: 611-4.
69. Livingston RJ, Sybert VP, Smith LT, Dale BA, Presland RB, Stephens K. Expression of a truncated keratin 5 may contribute to severe palmo-plantar hyperkeratosis in epidermolysis bullosa simplex patients. *J Invest Dermatol* 2001;(116):970-4.
70. Looker AC, Johnson CL, Lachner DA, Pfeiffer CM, Schleicher RL, Sempos CT. Vitamin D status: United States, 2001-2006. *NCHS Data Brief*. 2011;56.
71. Malabanan A, Veronikis IE, Holick MF. Redefining vitamin D insufficiency. *Lancet*. 1998;(351):805–6.
72. Carretero M, Escamez MJ, Garcia M, Duarte B, Holguin A, Retamosa L, Jorcano JL, Rio MD, Larcher FJ. *Invest. Dermatol.* 2008;(128): 223.
73. Ma L, Yamada S, Wirtz D, Coulombe PA. A hot-spot mutation alters the mechanical properties of keratin filament networks. *Nat Cell Biol* 2001; (3): 503-6.

74. Marinkovich MP, Bauer EA. Inherited Epidermolysis Bullosa. In: Fitzpatrick's Dermatology in General Medicine, Seventh Edition (Wolff K, et al. Ed.), 2008. 505-516.
75. McKenna MJ, Freaney R. Secondary hyperparathyroidism in the elderly: means to defining hypovitaminosis D. *Osteoporos Int* 1998;(8):3-6.
76. Mendes L, Nogueira L, Vilasboas V, Talhari C, Talhari S, Santos M. Kindler syndrome - report of two cases. *An Bras Dermatol*. 2012;87(5):779-81.
77. Mitsuhashi Y, Hashimoto I. Genetic abnormalities and clinical classification of epidermolysis bullosa. *Arch Dermatol R*. 2003. 295 (1):29-33.
78. Mullett FJh. A Review of the Management of the Hand in Dystrophic Epidermolysis Bullosa. *Hand Ther* 1998; (11):261-265.
79. Mullett, FLH. Hand splintage following surgery for dystrophic epidermolysis bullosa.. *Br J Plast Surg*. 1993; (46):192-3.
80. Muradm H, Elamin KB, Abuelnour NO, Elamin MB, Alkatib AA, Fatourechim M, Almandoz JP, Mullan RJ, Lane MA, Liu H, Erwin PJ, Hensrud DD, Montori VM. Interventions to raise vitamin D level and functional outcomes: a systematic review and metaanalysis. *J Clin Endocrinol Metab*. 2011;96(7):1911–30.
81. Norman AW. On becoming a molecular endocrinologist. *Steroids* 2001;(66):129-36.
82. Peters B, Kirfel J, Büssow H, Vidal M, Magin TM. Complete cytolysis and neonatal lethality in keratin 5 knockout mice reveal its fundamental role in skin integrity and in epidermolysis bullosa simplex. *Mol Biol Cell* 2001; (12): 1775-89.
83. Petronius D, Bergman R, Izhak OB et al. A Comparative Study of Immunohistochemistry and Electron Microscopy Used in the Diagnosis of Epidermolysis Bullosa. *Am Jour Dermatopathol*. 2003; 25(3):198-203.
84. Pfeifer M, Begerow B, Minne HW. Vitamin D and muscle function. *Osteoporos Int* 2002;13:187-94.

85. Pfendner EG, Lucky AW. Dystrophic Epidermolysis Bullosa. *Gene Reviews*. 2007.
86. PINTO EA et al. Processo de enfermagem aplicada ao recém-nascido portador de Epidermólise bolhosa: Uma experiência de cuidado. In: Encontro Norte-Nordeste de Enfermagem obstétrica e Ginecológica, 2, 2012. Fortaleza. Anais. 2012.
87. Pope E, Lara-Corrales I, Mellerio J, Martinez A, Schultz G, Burrell R et al. A consensus approach to wound care in epidermolysis bullosa. *J Am Acad Dermatol*. 2012; 67(5): 904–917.
88. Premaor MO, Furlanetto TW. Hipovitaminose D em adultos: entendendo melhor a apresentação de uma velha doença. *Arq Bras Endocrinol Metab*. 2006;(50):25-37.
89. Proding C, Reichelt J, Bauer JW, Laimer M. Epidermolysis bullosa: Advances in research and treatment. *Experimental Dermatology*. 2019.
90. Qi Y, Jiang D, Sindrilaru A, Stegemann A, Schatz S, Treiber N, et al. TSG-6 released from intradermally injected mesenchymal stem cells accelerates wound healing and reduces tissue fibrosis in murine full-thickness skin wounds. *J Invest Dermatol* 2014;(134):526-37.
91. Ren G, Zhang L, Zhao X, Xu G, Zhang Y, Roberts AI, et al. Mesenchymal stem cell-mediated immunosuppression occurs via concerted action of chemokines and nitric oxide. *Cell Stem Cell* 2008;(2):141-50.
92. Sasaki Y, Shimizu H, Akiyama M et al. A recurrent keratin 14 mutation in Dowling-Meara epidermolysis bullosa simplex. *Br J Dermatol* 1999; (141): 747-8.
93. Shemanko CS, Mellerio JE, Tidman MJ, Lane EB, Eady RAJ. Severe palmo-plantar hyperkeratosis in Dowling-Meara epidermolysis bullosa simplex caused by a mutation in the keratin 14 gene (KRT14). *J Invest Dermatol* 1998;(111):893-5.
94. González S, Pezoa-Jares R, Salas-Alanis J. Congenital Epidermolysis Bullosa: A review. *Actas dermo-sifiliográficas*. 2009;(100): 8842-856.

95. Siegel DH, Ashton GH, Penagos HG, Lee JV, Feiler HS, Wilhelmsen KC, et al. Loss of kindlin-1, a human homolog of the *Caenorhabditis elegans* actin-extracellular matrix linker protein UNC-112, causes Kindler syndrome. *Am J Human Genet.* 2003;(73):174-87.
96. Silva LCP, Cruz RA, Abou-Id LR, Brini LNB, Moreira LS. Clinical evaluation of patients with epidermolysis bullosa: review of the literature and case reports. *Spec Care Dentist.* 2004; (24):22-7.
97. Sprecher E. Epidermolysis Bullosa Simplex. *Dermatol Clin.* 2010; (28):23-32.
98. United States Department of Agriculture - USDA. National Nutrient Database for Standard Reference, Release 19. Disponível em: <http://www.ars.usda.gov/nutrientdata>. Acesso em: 30/05/2019.
99. Walters MR. Newly identified actions of the vitamin D endocrine system. *Endocr Rev* 1992;(13):719-64.
100. Wright JT. Oral manifestations in the epidermolysis bullosa spectrum. *Dermatol Clin.* 2010;28(1):159-64.
101. Zidório APC. Consumo alimentar habitual e evolução antropométrica de crianças e adolescentes portadores de epidermólise bolhosa: estudo de uma série de casos [Dissertação]. Brasília: Universidade de Brasília; 2014.
102. Rosen CJ. Clinical practice. Vitamin D insufficiency. *N Engl J Med.* 2011; 364(3):248-54.
103. Bordelon P, Ghetu MV, Langan RC. Recognition and management of vitamin D deficiency. *Am Fam Physician.* 2009; 80(8):841-6.
104. Holick MF. Vitamin D deficiency. *J Clin Endocrinol Metab.* 2009;94(4):1092-3.
105. Mastaglia SR, Seijo M, Muzio D, Somoza J, Nuñez M, Oliveri B. Effect of vitamin D nutritional status on muscle function and strength in healthy women aged over sixty-five years. *J Nutr Health Aging.* 2011; 15(5):349-54.

106. Su Z, Narla SN, Zhu Y. 25-Hydroxyvitamin D: Analysis and clinical application. Clin Chim Acta. 2014;433:200-5.
107. Vieira LT de C, Batista MQ, Silva EM da, Gonsaga RAT. Intoxicação de vitamina D por erro de administração: relato de caso. Rev. Bras. Geriatr. Gerontol., Rio de Janeiro, 2018; 21(1): 98-104.
108. Pludowski P, Holick MF, Pilz S, Wagner CL, Hollis BW, Grant WB et al. Vitamin D effects on musculoskeletal health, immunity, autoimmunity, cardiovascular disease, cancer, fertility, pregnancy, dementia and mortality-A review of recent evidence. Autoimmun Rev 2013; 28.
109. Holick MF, Binkley NC, Bischoff-Ferrari HA, Gordon CM, Hanley DA, Heaney RP et al. Evaluation, treatment, and prevention of vitamin D deficiency: an Endocrine Society clinical practice guideline. J Clin Endocrinol Metab 2011; 96(7):1911-30.
110. Araki T, Holick MF, Alfonso BD, Charlap E, Romero CM, Rizk D, et al. Vitamin D intoxication with severe hypercalcemia due to manufacturing and labeling errors of two dietary supplements made in the United States. J Clin Endocrinol Metab. 2011;96(12):3603-8.
111. Marins TA, Galvão T de FG, Korkes F, Malerbi DAC, Ganc AJ, Korn D, Wagner J, Guerra JC de C, Filho WMB, Ferracini FT, Korkes H. Intoxicação por vitamina D: relato de caso. einstein. 2014;12(2):242-4.
112. Christofolini DM, Ceroni JRM, Soares GG, Lamy GB, Calvo ACN, Santos TA dos, Sonoda BDB, Bianco B, Barbosa CP. Opções reprodutivas para pacientes com epidermólise bolhosa distrófica. Einstein (São Paulo). 2019;17(3):1-3.
113. Darling AL, Hart KH, Gibbs MA, Gossiel F, Kantermann T, Horton K, Johnsen S, Berry JL, Skene DJ, Eastell R, Vieth R, Lanham-New SA. Greater seasonal cycling of 25-hydroxy vitamin D is associated with increased parathyroid hormone and bone resorption. Osteoporos Int. 2014;(25):933-41.
114. Premaor MO, Paludo P, Manica D, Paludo AP, Rossatto ER, Scalco R, Furlanetto TW. Hypovitaminosis D and secondary hyperparathyroidism in resident physicians of a general hospital in southern Brazil. J Endocrinol Invest. 2008;31(11): 991-5.

115. Holick MF, Binkley NC, Bischoff-Ferrari HA, Gordon CM, Hanley DA, Heaney RP et al. Evaluation, treatment, and prevention of vitamin D deficiency: an Endocrine Society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab* 2011;96(7):1911-30.
116. Institute of Medicine. Report Release: Dietary Reference Intakes for Calcium and Vitamin D, 2010.
117. Biasebetti M do BC, Rodrigues ID, Mazur CE. Relação do consumo de Vitaminas e minerais com o Sistema Imunitário: uma breve revisão. *Visão Acadêmica*, Curitiba, 2018; 19(1): 1518-8361.
118. Futagami RB, Futagami PB, Ramos VU, Pascolat G. Epidermólise Bolhosa: Relato De Caso Epidermolysis Bullosa: Case Report Instituição vinculada: Hospital Universitário Evangélico de Curitiba. *Jornal Paranaense de Pediatria* – 2017;18(4).
119. Batlouni M. Anti-inflamatórios não esteroides: Efeitos cardiovasculares, cérebro-vasculares e renais. *Arq Bras Cardiol* 2010;(94):556-63.
120. Gomes PB, Melo M do CB, Duarte MA, Torres MRF, Xavier AT. Polietilenoglicol na constipação intestinal crônica funcional em crianças Polyethylene glycol in the treatment of chronic functional constipation in children. *Rev Paul Pediatr* 2011;29(2):245-50.
121. Pashankar DS, Bishop WP. Efficacy and optimal dose of daily polyethylene glycol 3350 for treatment of constipation and encopresis in children. *J Pediatr* 2001;(139):428-32
122. Dupont C, Leluyer B, Amar F, Kalach N, Benhamou PH, Mouderde O et al. A dose determination study of polyethylene glycol 4000 in constipated children: factors influencing the maintenance dose. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2006;(42):178-85.
123. Fantauzzi RS, Maia MO, Cunha FC, Simões RV, Gonçalves DU, Maia AF. Manifestações otorrinolaringológicas e esofágicas da epidermólise bolhosa. *Rev Bras Otorrinolaringol* 2008;74(5):657-61.
124. Araújo APS de, Gouvêa JAG, Martins J. Influência da prática de exercícios físicos sobre os padrões morfofuncionais, função imunológica e qualidade de vida de idosos com aids: estudo de casos. *MTP & Rehabilitation Journal*, 2014; (12):146-172.

125. Veldhoen M, Ferreira C. Influence of nutrient-derived metabolites on lymphocyte immunity. *Nature Medicine*, 2015;21(7): 709-18.
126. Gomes AMM, Dadalto ECV, Valle MAS do Sanglard, LF. Promoção de saúde bucal em criança portadora de epidermólise bolhosa distrófica recessiva. *Revista Brasileira de Pesquisa em Saúde* 2012; 14(1): 63-70.



## ANEXO I



UNIVERSIDADE ESTADUAL DO SUDOESTE DA BAHIA  
DEPARTAMENTO DE CIÊNCIAS NATURAIS - DCN

### Termo de Consentimento

Eu \_\_\_\_\_, portador (a) do  
RG \_\_\_\_\_, CPF \_\_\_\_\_, residente \_\_\_\_\_  
\_\_\_\_\_ autorizo a participação de meu (minha) filho (a)  
\_\_\_\_\_,  
na pesquisa de Mestrado realizada por Aloisio Alan Costa Fernandes, na Universidade  
Estadual do Sudoeste da Bahia (UESB).

\_\_\_\_\_  
Assinatura da mãe ou responsável

\_\_\_\_\_  
Cidade

\_\_\_\_\_/\_\_\_\_\_/\_\_\_\_\_  
Data

## ANEXO II



### FICHA CLÍNICA E ANAMNESE

Paciente: \_\_\_\_\_

Endereço: \_\_\_\_\_

Data de Nascimento: \_\_\_\_\_ RG: \_\_\_\_\_ Idade: \_\_\_\_\_

Naturalidade: \_\_\_\_\_

Religião: \_\_\_\_\_ Etnia/Fototipo: \_\_\_\_\_

Data da Consulta: \_\_\_\_\_ Cidade Realizada: \_\_\_\_\_ UF: \_\_\_\_\_

Cidade onde mora: \_\_\_\_\_

Existe parentesco entre os pais? Se sim, qual?

\_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_

Sexo: \_\_\_\_\_ Com que idade diagnosticou a doença? \_\_\_\_\_

Já realizou exame de medição de vitamina D em alguma ocasião? Se sim, quais os níveis registrados? \_\_\_\_\_

Faz uso de alguma suplementação de vitamina D? \_\_\_\_\_

Faz uso de suplementação com Calcio? \_\_\_\_\_

É portador de qual o tipo de Epidermólise Bolhosa ? \_\_\_\_\_

Queixa Principal:

\_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_

História da Doença Atual:

(Início e Evolução; Sintomas Associados; Tratamentos Anteriores e Exames Laboratoriais):

\_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_

---

---

---

---

---

Antecedentes Familiares:

---

---

---

---

---

Antecedentes Médicos:

Atopia ( ) \_\_\_\_\_  
Cardiopatia ( ) \_\_\_\_\_  
Crise Convulsiva ( ) \_\_\_\_\_  
Diabetes Mellitus ( ) \_\_\_\_\_  
Doenças Reumáticas ( ) \_\_\_\_\_  
Hipertensão Arterial ( ) \_\_\_\_\_  
Nefropatias ( ) \_\_\_\_\_  
Tireoidopatias ( ) \_\_\_\_\_  
Cirurgias: \_\_\_\_\_  
Outros: \_\_\_\_\_

Medicamentos em uso:

---

---

---

---

Reações Medicamentosas:

---

---

---

---

Observações:

---

---

---

---

---

Responsável pelo questionamento: \_\_\_\_\_